

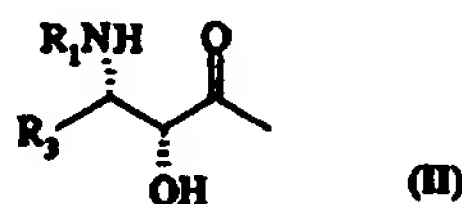
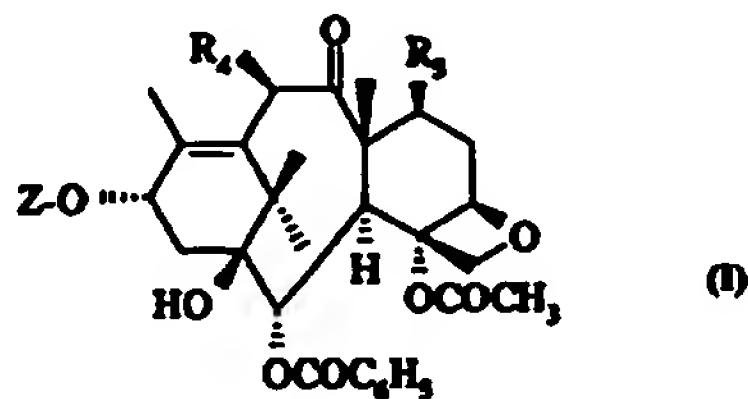


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 305/14, A61K 31/335</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/30356</b>
			(43) Date de publication internationale: 3 octobre 1996 (03.10.96)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR96/00441</b> (22) Date de dépôt international: 25 mars 1996 (25.03.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/03545      27 mars 1995 (27.03.95)      FR 95/15381      22 décembre 1995 (22.12.95)      FR		(81) Etats désignés: AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</b>  (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).</b>  (74) Mandataire: <b>PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</b>			

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



## (57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them are described, wherein Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R<sub>1</sub> is an optionally substituted benzoyl radical or a radical R<sub>2</sub>-O-CO- where R<sub>2</sub> is an optionally substituted phenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, or heterocyclyl radical, R<sub>3</sub> is an aromatic heterocyclic, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl or naphthyl radical, R<sub>4</sub> is a substituted alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy or cycloalkanoyloxy radical and R<sub>5</sub> is an optionally substituted alkoxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyloxy radical. The novel products of general formula (I), where Z is a radical of general formula (II), have remarkable anti-tumour and anti-leukemia properties.

**(57) Abrégé**

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II), dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphthyle ou hétérocyclique aromatique, R<sub>4</sub> représente un radical alcanoyloxy substitué, alcénoyloxy, alcynoyloxy ou cycloalcanoyloxy, et R<sub>5</sub> représente un radical alcoxy éventuellement substitué ou un radical cycloalcoyloxy ou cycloalcényloxy. Les nouveaux produits de formule générale (I), dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II), présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

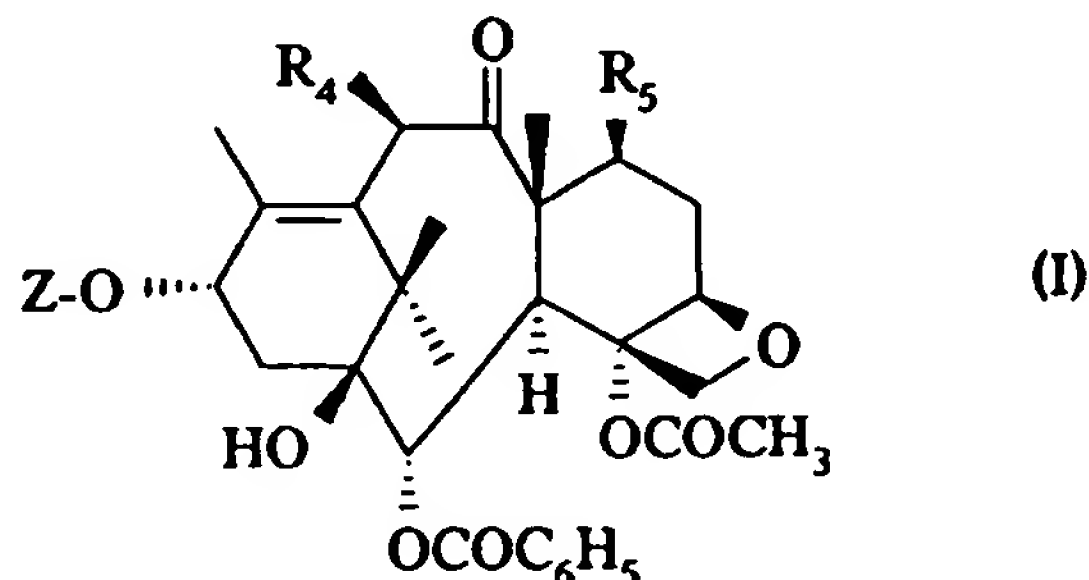
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

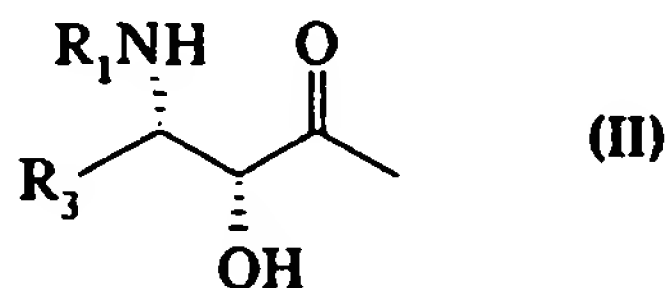
**NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

10 R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

15 - un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont  
20 chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle

- contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- 5 - un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux
- 10 furyle et thiényle,
- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

$R_3$  représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-

15 amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,

25 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres

30 radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles,

$R_4$  représente un radical alcanoyloxy dont la partie alcanoyloxy contient 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, à l'exception du radical acétyloxy, alcényloxy dont la partie alcényloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou par un radical carboxy, 10 alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyloxy, N-alcoylcarbamoyloxy ou N,N-dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote 15 éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien  $R_4$  représente un radical cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyloxy contient 4 à 8 atomes de carbone ou un radical cycloalcényloxy dont la partie cycloalcényloxy contient 4 à 8 atomes de carbone, ou bien  $R_4$  représente un 20 radical benzoyloxy ou hétérocyclalcoyloxycarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

$R_5$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 25 atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical 30 carboxy, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyloxy, N-alcoylcarbamoyloxy ou N,N-dialcoylcarbamoyloxy dont chaque

partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle

5 contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux ayles pouvant être représentés par  $R_3$  sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et

10 les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbone, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux

15 contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux ayles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par  $R_3$  sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou

20 plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, ayles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10

25 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyl dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle,

30 alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,



dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux  $R_4$  représente un radical alcoyloxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcanoyloxy dont la partie  
5 cycloalcanoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, cycloacénoyloxy dont la partie cycloalcénoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, benzoyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, et  $R_5$  représente un radical alcoxy droit ou  
10 ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un radical méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthyl-carbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidinocarbonyle ou N-pipéridino-carbonyle.

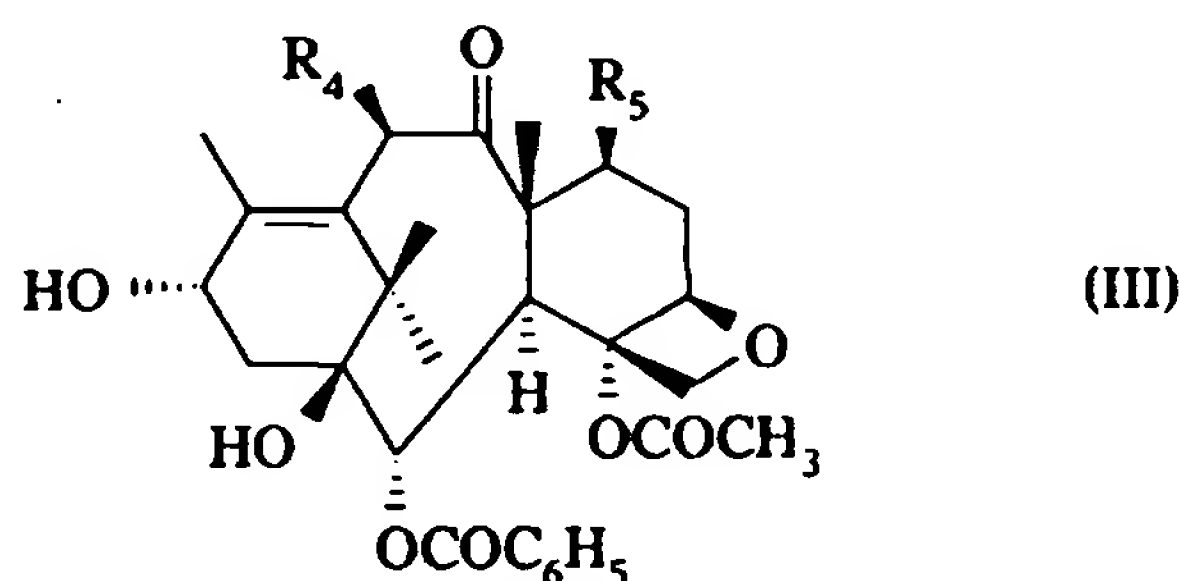
15 Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2$ -O-CO- dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone,  
20 cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou  
25 -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et  $R_4$  représente un radical alcoyloxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyle contient 4 à 6 atomes de carbone, pyridylcarbonyloxy et  $R_5$  représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de  
30 formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical

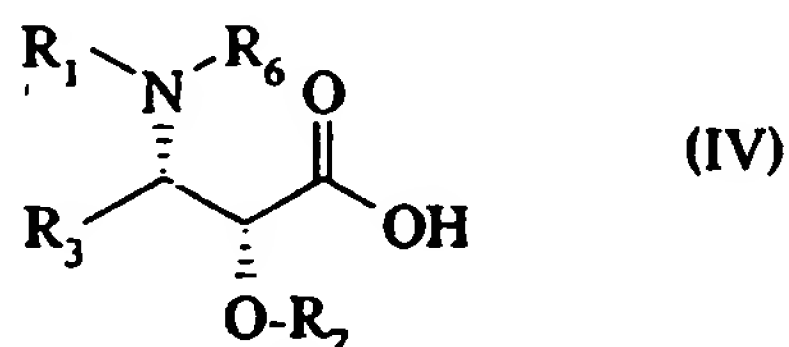
$R_2$ -O-CO- dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5,  $R_4$  représente un radical méthoxyacétoxy, cyclopropylcarbonyloxy, cyclopentylcarbonyloxy, pyridyl-2  
 5 carbonyloxy ou pyridyl-3 carbonyloxy et  $R_5$  représente un radical méthoxy.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

Selon la présente invention, les nouveaux produits de formule générale (I)  
 10 dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :



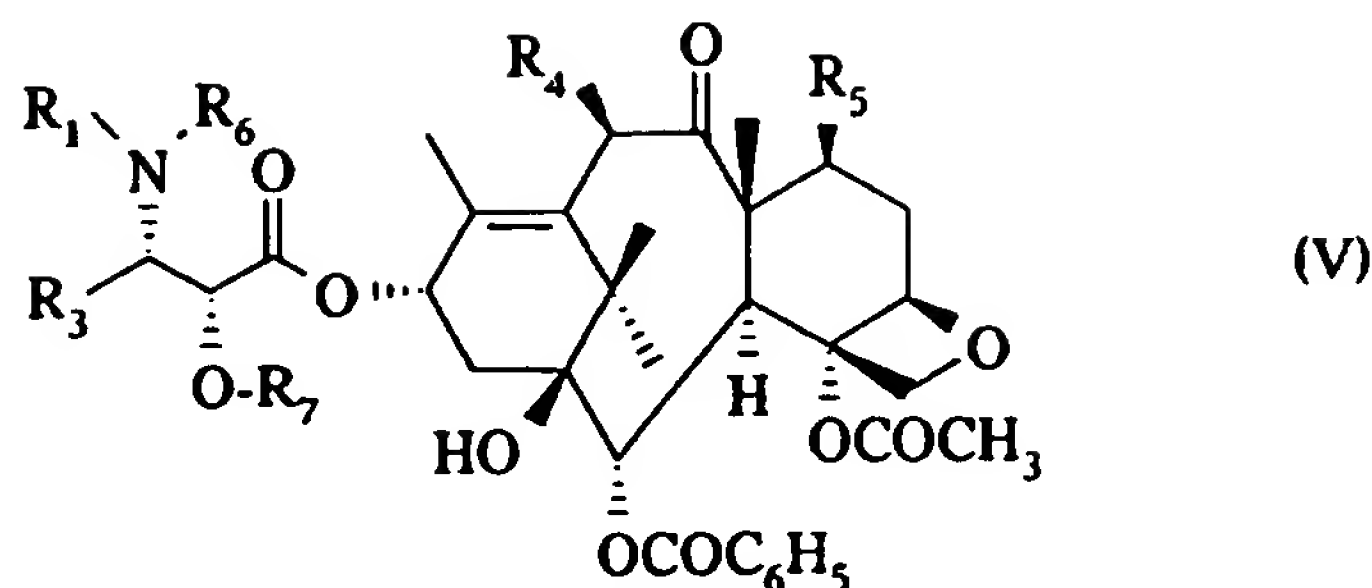
dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide de formule générale :



15 dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment, ou bien  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



7



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment, suivi du remplacement des groupements protecteurs représentés par  $R_7$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène.

- 5 L'estérification au moyen d'un produit de formule générale (XII) dans laquelle  $X_1$  représente un radical hydroxy peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures
- 10 aromatiques) à une température comprise entre  $-10$  et  $90^\circ\text{C}$ .

- L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant un produit de formule générale (XII) dans laquelle  $X_1$  représente un radical  $R_4\text{-O-}$  en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés,
- 15 hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre  $0$  et  $90^\circ\text{C}$ .

- L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant un produit de formule générale (XII) dans laquelle  $X_1$  représente un atome d'halogène, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques
- 20 halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre  $0$  et  $80^\circ\text{C}$ .

De préférence,  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaîons.

- Lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène,  $R_7$  représente de préférence
- 25 un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle,

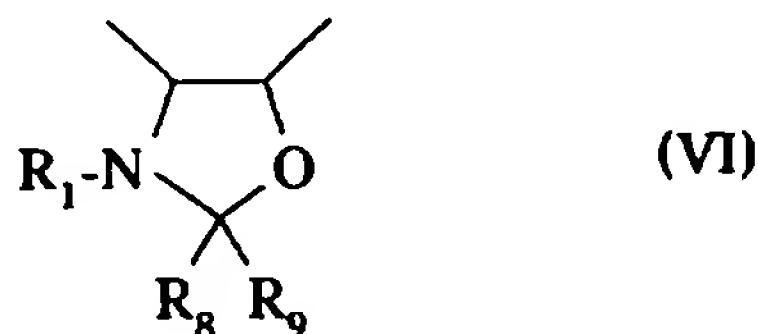
triéthylsilyle,  $\beta$ -triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydropyrannyle.

Lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs  $R_7$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

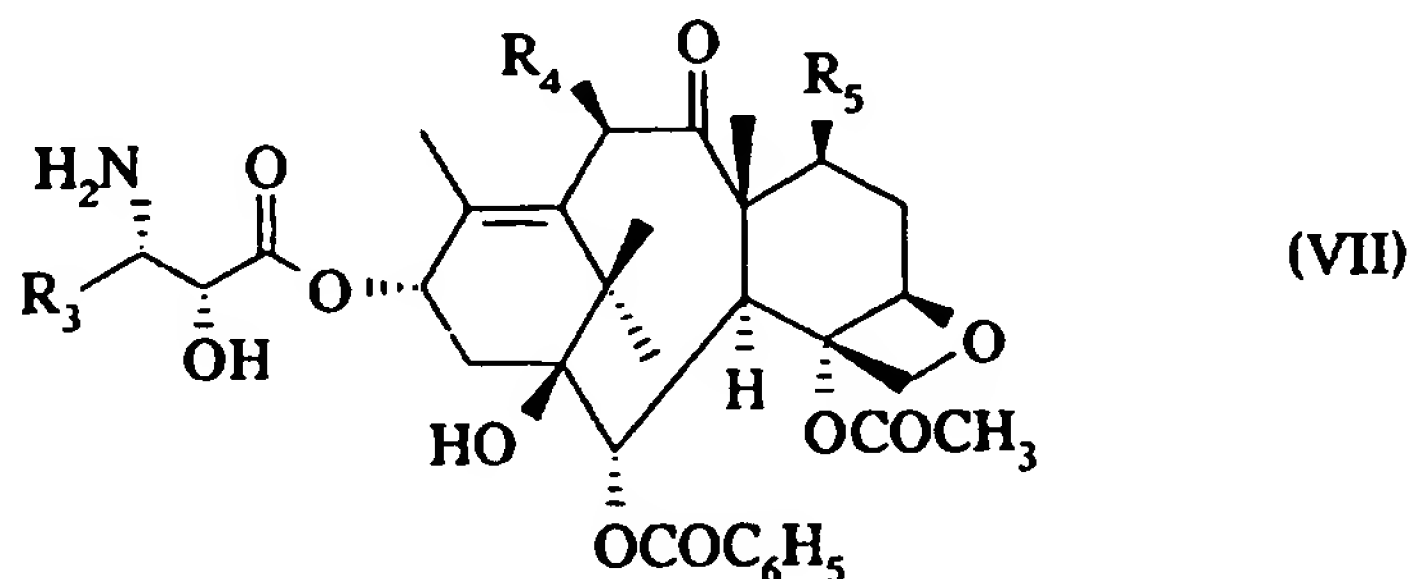
2) lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaîons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment,  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien  $R_8$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de

carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, de la manière suivante :

a) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyl, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R<sub>8</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R<sub>2</sub> ou -O-CO-O-R<sub>2</sub>, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

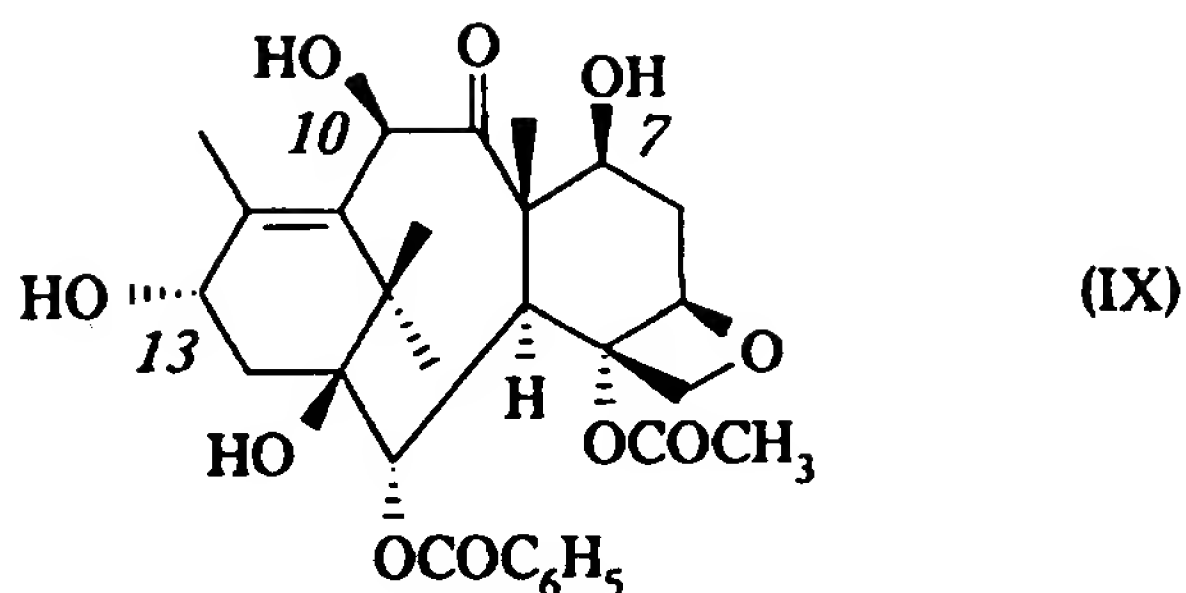
De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C pour fournir le produit de formule générale (VII).

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VII) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (VIII) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

10           b) lorsque  $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical  $R_2O-CO-$  dans lequel  $R_2$  est défini comme précédemment,  $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, le  
15   remplacement du groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi  
20   les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

Selon l'invention, les produits de formule générale (III), c'est-à-dire les produits de formule générale (I) dans laquelle  $Z$  représente un atome d'hydrogène,  
25    $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment, peuvent être obtenus à partir de la 10-désacétyl-baccatine III de formule :

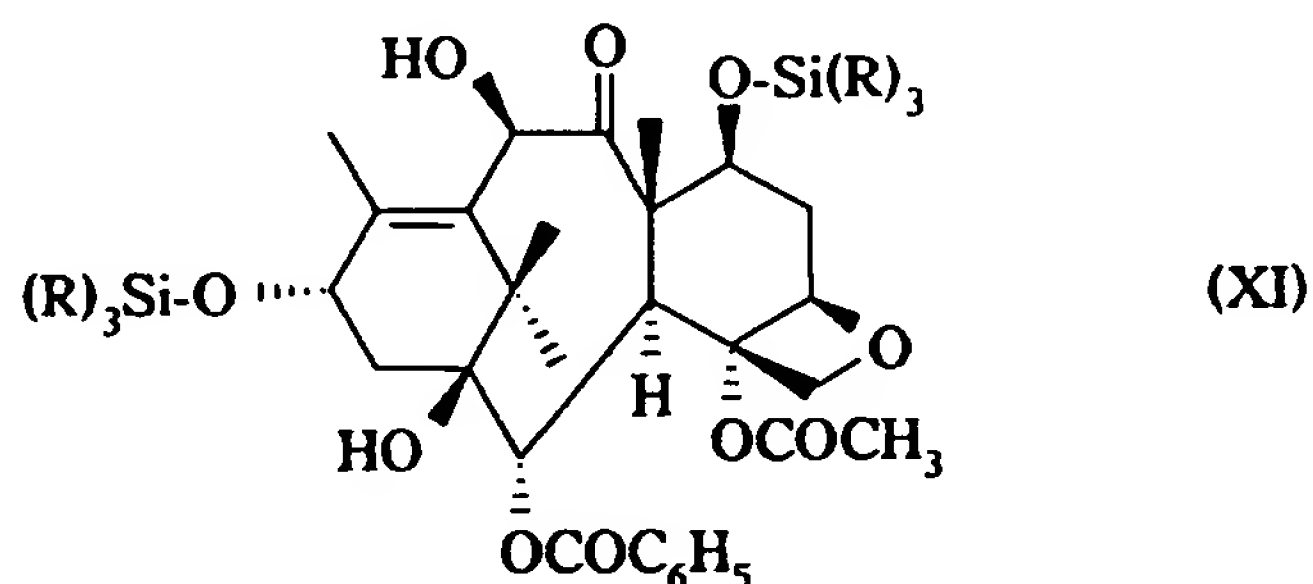
11



Il peut être particulièrement avantageux de protéger sélectivement les fonctions hydroxy en positions 7 et 13, par exemple sous forme d'un di-éther silylé qui peut être obtenu par action d'un halogénure de silyle de formule générale :



dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical phényle, sur la 10-désacétyl-baccatine III pour obtenir un produit de formule générale :

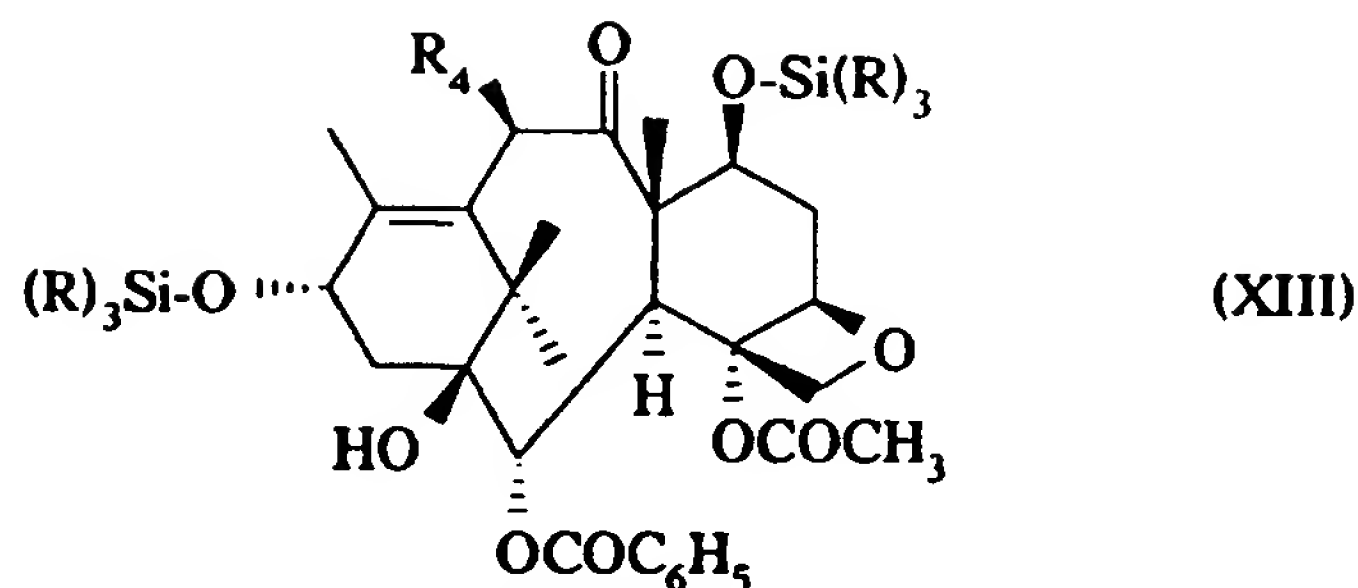


10

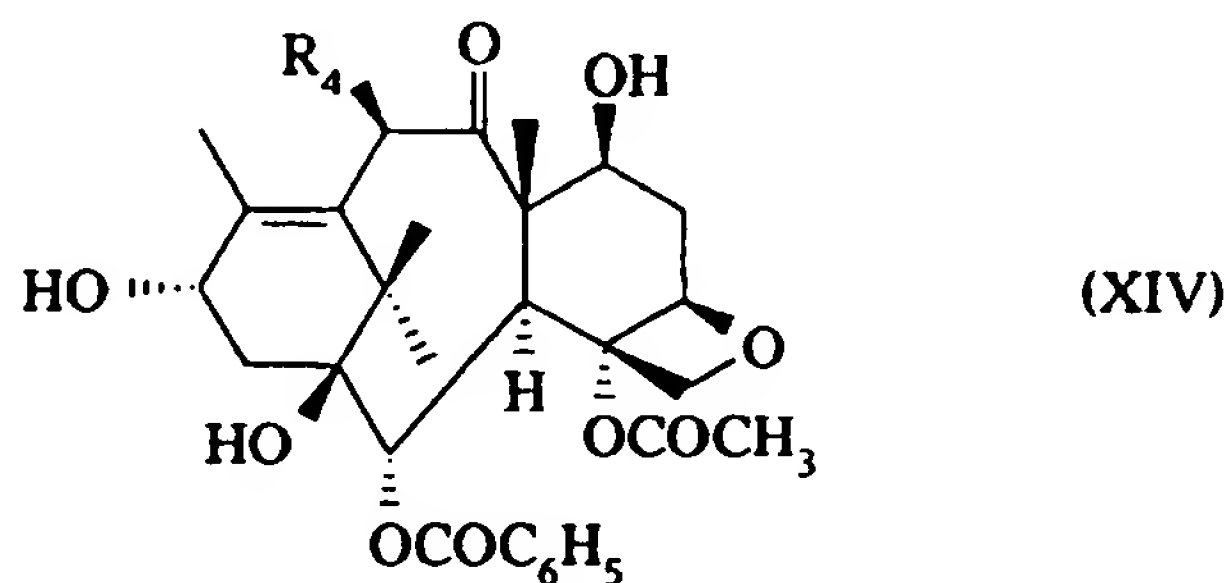
dans laquelle R est défini comme précédemment, puis action d'un produit de formule générale :



15 dans laquelle  $R'_4$  est tel que  $R'_4\text{-O-}$  est identique à  $R_4$  défini comme précédemment mais ne peut pas représenter un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy et  $X_1$  représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule générale :

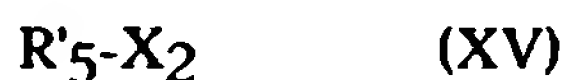


dans laquelle R et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, dont les groupements protecteurs silylés sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale :



5

dans laquelle R<sub>4</sub> est défini comme précédemment, qui est étherifié sélectivement en position 7 par action d'un produit de formule générale :



10 dans laquelle R<sub>5</sub> est tel que R<sub>5</sub>-O- est identique à R<sub>5</sub> défini comme précédemment et X<sub>2</sub> représente atome d'halogène ou un reste d'ester sulfurique ou sulfonique pour donner le produit de formule générale (III).

Généralement, l'action d'un dérivé silylé de formule générale (X) sur la 10-désacétyl-baccatine III est effectuée dans la pyridine ou la triéthylamine éventuellement en présence d'un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique comme le benzène, le toluène ou les xylènes à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Généralement, l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI), est effectuée, après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de lithium ou d'un alcoyllure de métal alcalin tel que le butyllithium, en opérant dans un solvant organique tel que le

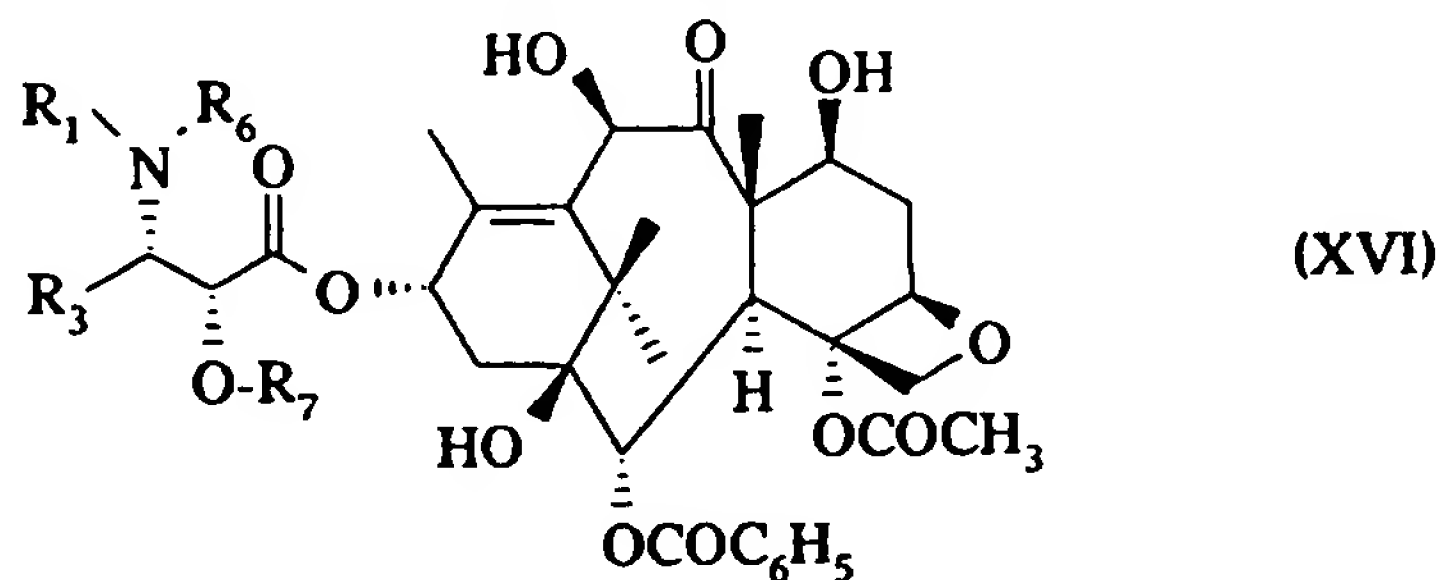


diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 50°C.

Généralement le remplacement des groupements protecteurs silylés du produit de formule générale (XIII) par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide fluorhydrique ou l'acide trifluoroacétique en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement associée à un solvant organique inerte tel qu'un nitrile comme l'acétonitrile ou un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 80°C.

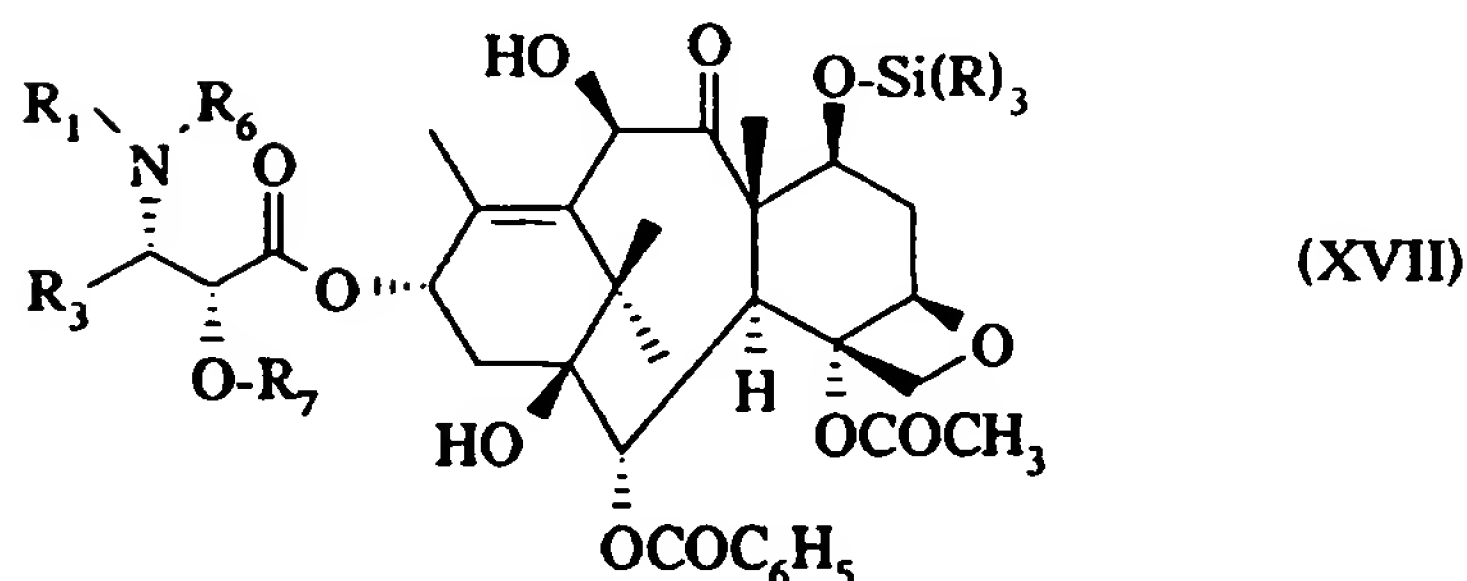
Généralement l'action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale (XIV) s'effectue dans les conditions indiquées précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale (XI).

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II), R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :

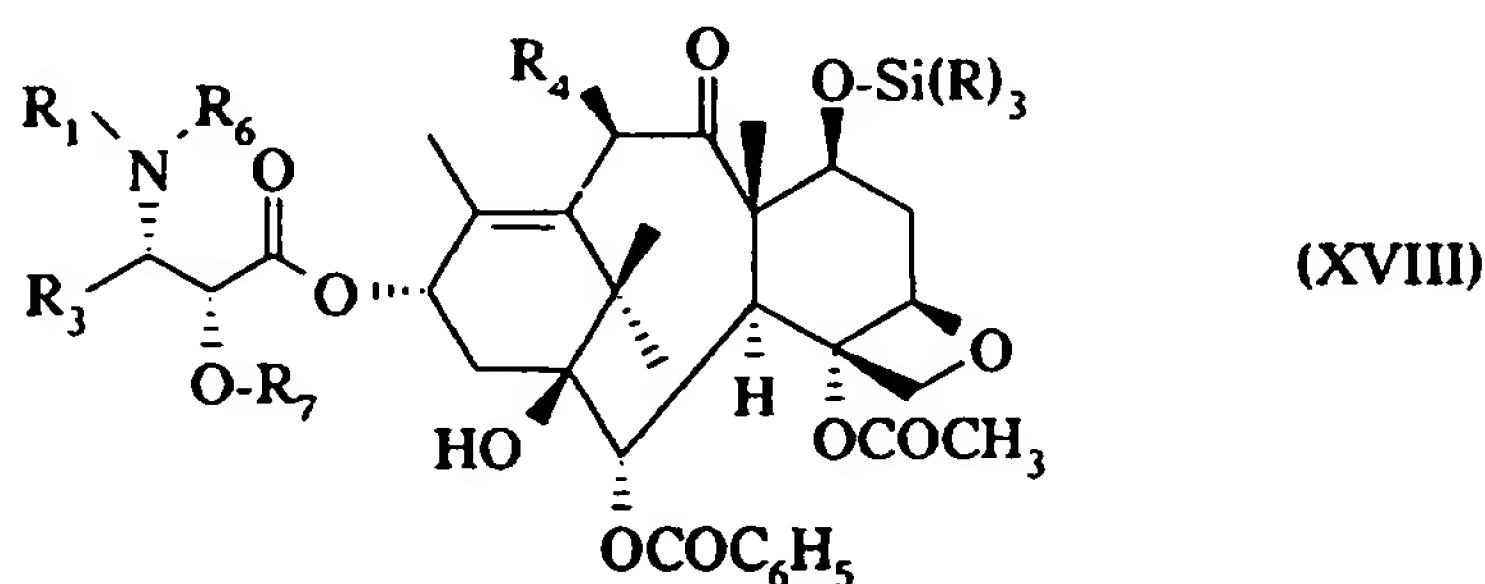


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment par silylation en position 7 au moyen d'un produit de formule générale (X) pour obtenir un produit de formule générale :

14

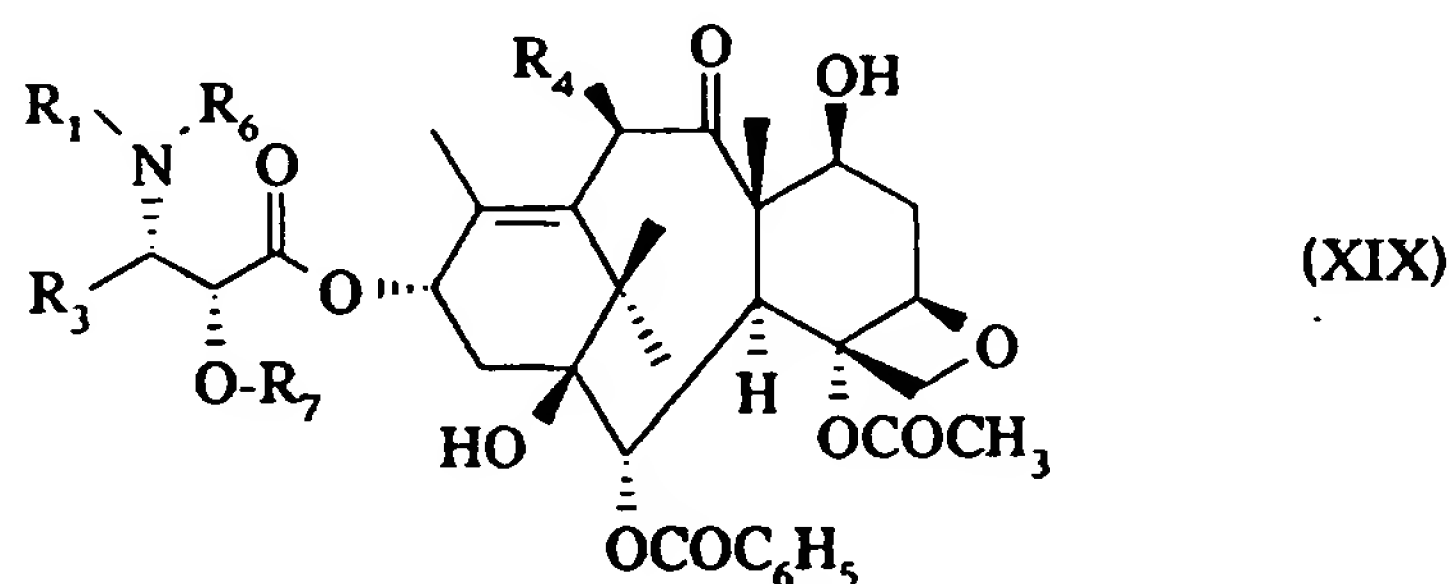


dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisé en position 10 au moyen d'un produit de formule générale (XII) pour donner un produit de formule générale :



5

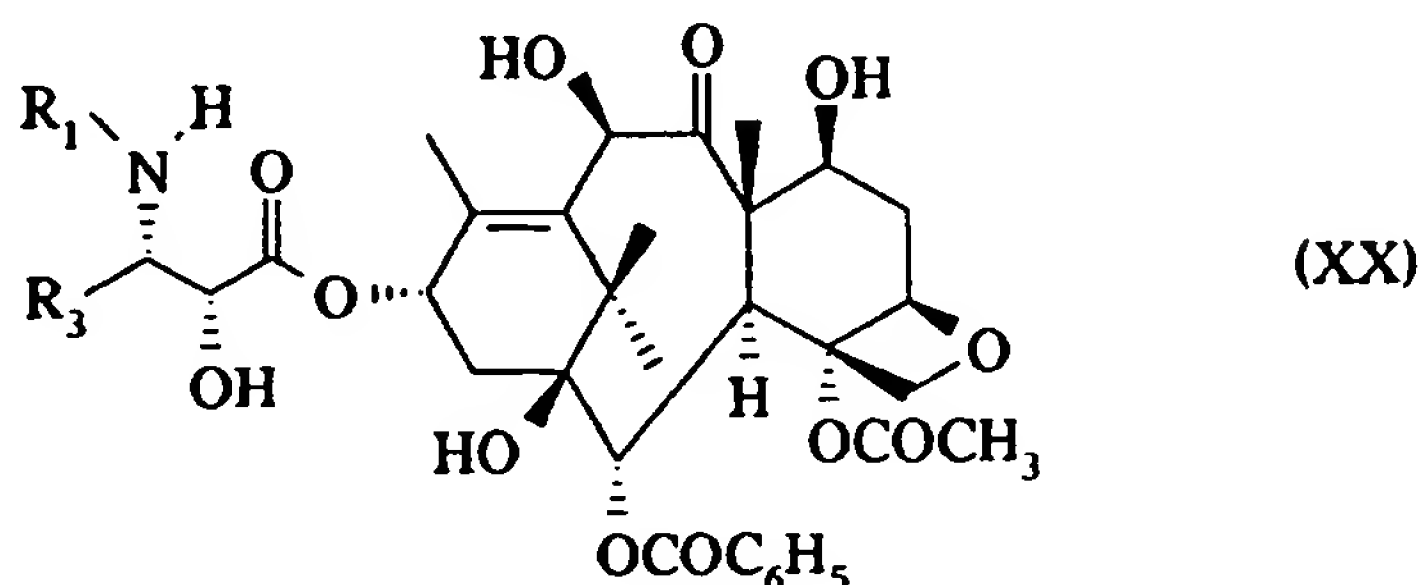
dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



- 10 qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

15 Les réactions de silylation, de fonctionnalisation et de remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène sont effectuée dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus.

Les produits de formule générale (XVI) peuvent être obtenus dans les conditions décrites dans le brevet européen EP 0 336 841 et les demandes internationales PCT WO 92/09589 et WO 94/07878 ou à partir des produits de formule générale :

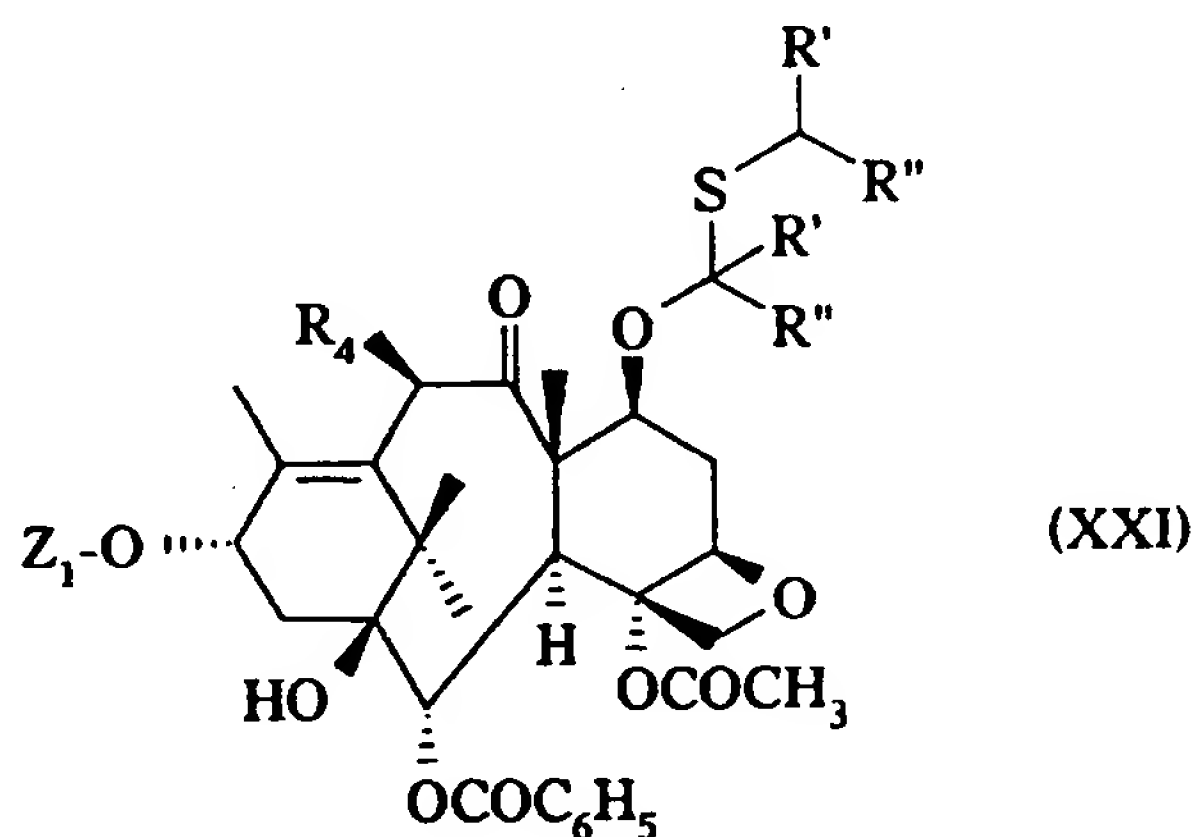


5

dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment selon les méthodes connues de protection de la fonction hydroxy de la chaîne latérale sans toucher au reste de la molécule.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z

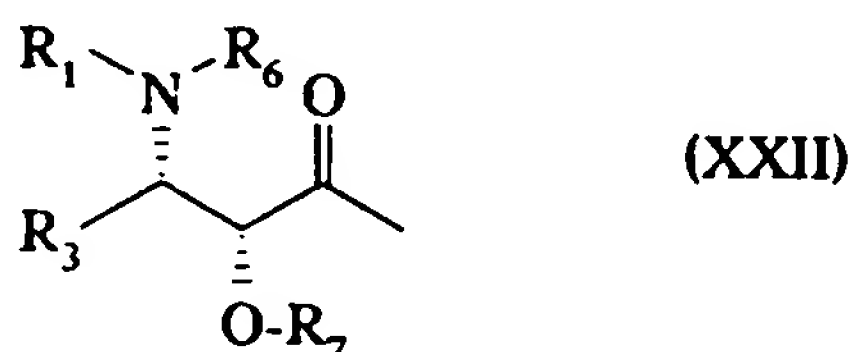
10 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone sur un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment et  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents

15 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle

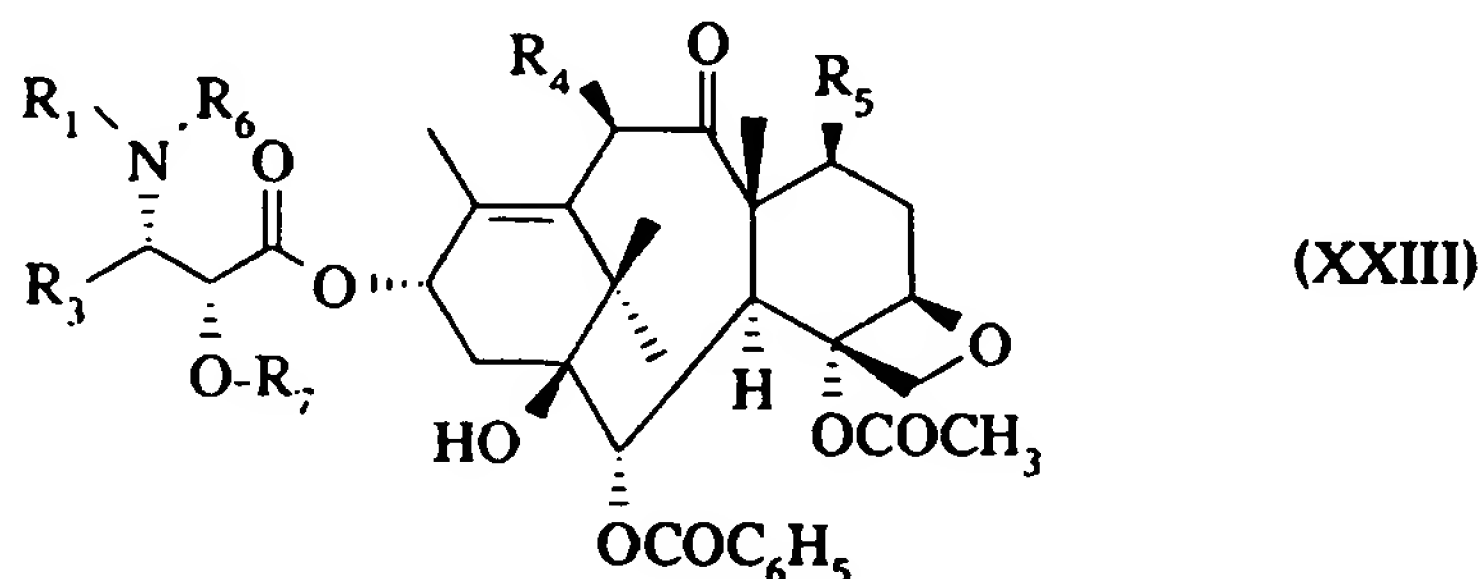
contenant 3 à 6 atomes de carbone, ou bien R' et R" forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cycloacoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, et Z<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



5

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment et, ou bien, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et, ou bien, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, R<sub>4</sub> est défini comme précédemment, pour obtenir un produit de formule générale :

10



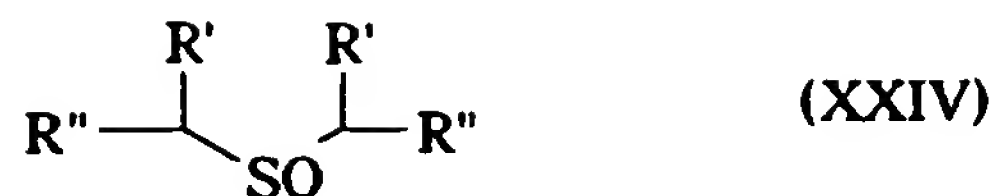
suivi, lorsque Z<sub>1</sub> représente un radical de formule générale (XXII), c'est-à-dire lorsque le produit de formule générale (XXIII) est identique au produit de formule générale (V), du remplacement des groupements protecteurs représentés par R<sub>6</sub> et/ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

15

Généralement, l'action du nickel de Raney activé en présence de l'alcool aliphatique est effectuée à une température comprise entre -10 et 60°C.

Selon l'invention, le produit de formule générale (XXI) dans laquelle Z<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment peut être obtenu par action d'un dialcoylsulfoxyde de formule générale:

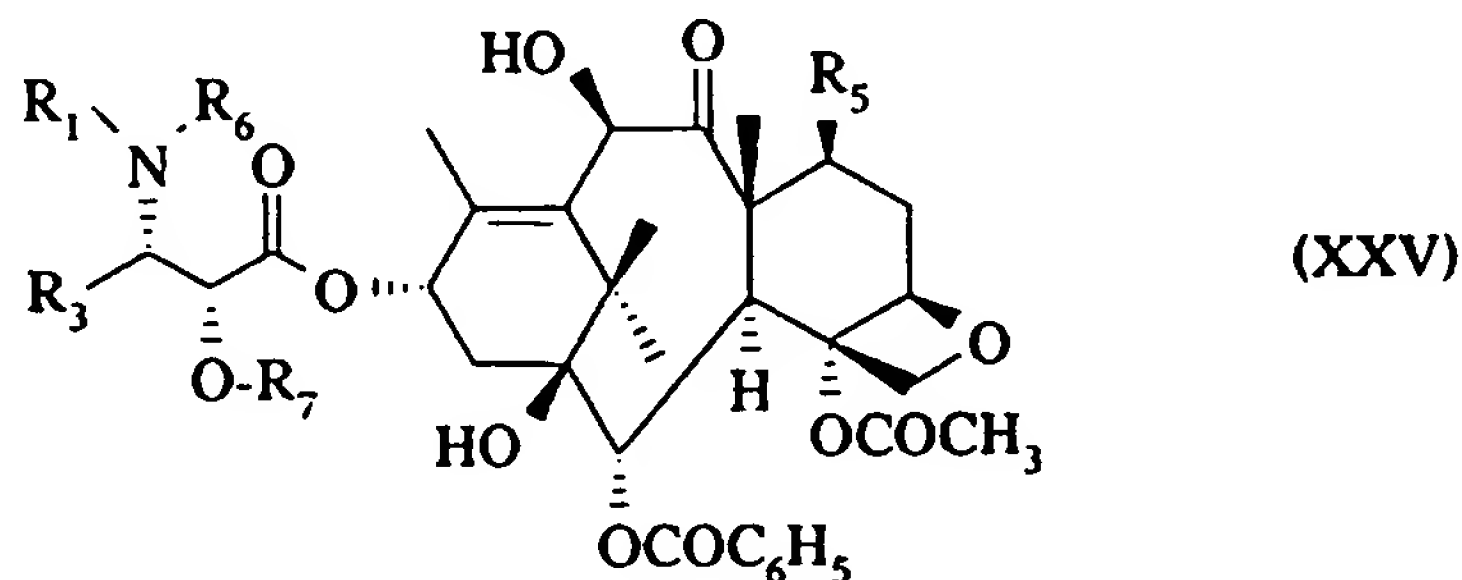
20



dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment, sur un produit de formule générale (XIX).

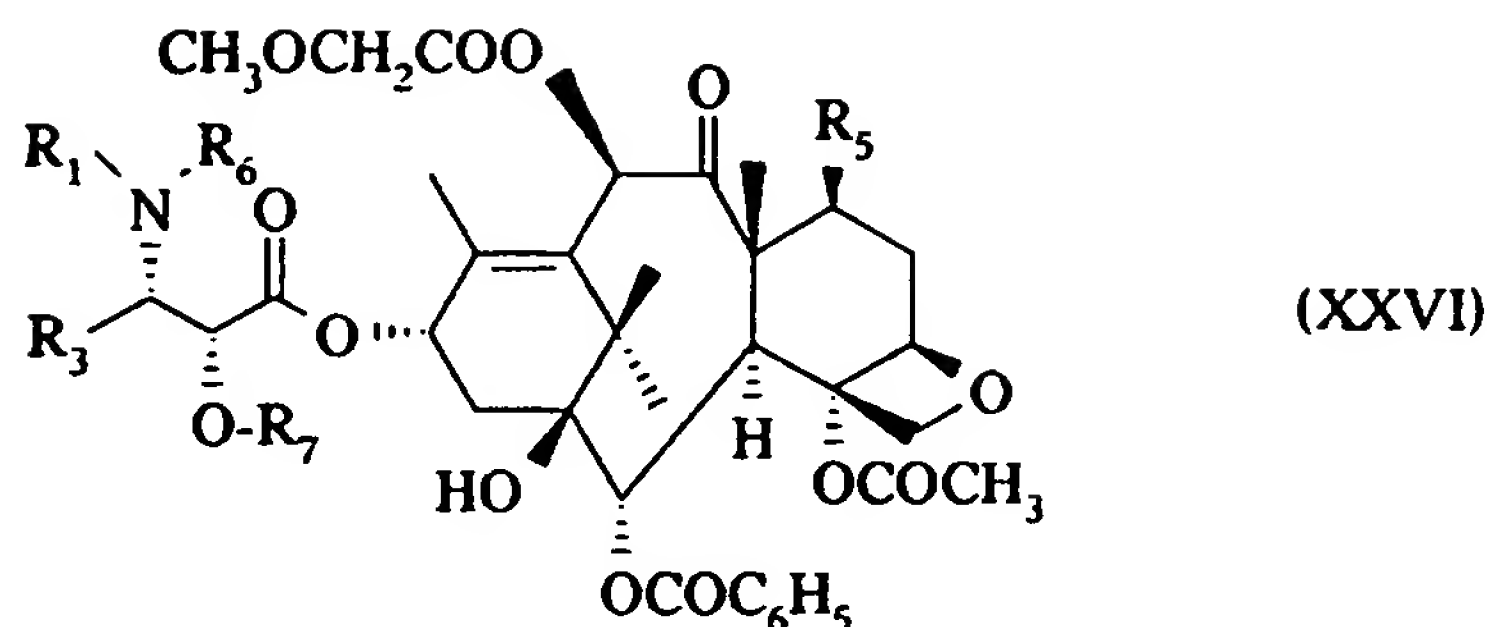
Généralement la réaction du sulfoxyde de formule générale (XXIV), de  
5 préférence le diméthylsulfoxyde, sur le produit de formule générale (XIX) s'effectue en présence d'un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique ou d'un dérivé de l'acide acétique tel qu'un acide halogénoacétique à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 25°C.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z  
10 représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale (XII) sur un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, en opérant  
dans les conditions décrites pour l'action d'un produit de formule générale (XII) sur un  
15 produit de formule générale (XI), suivie du remplacement des groupements protecteurs représentés par R<sub>7</sub> ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

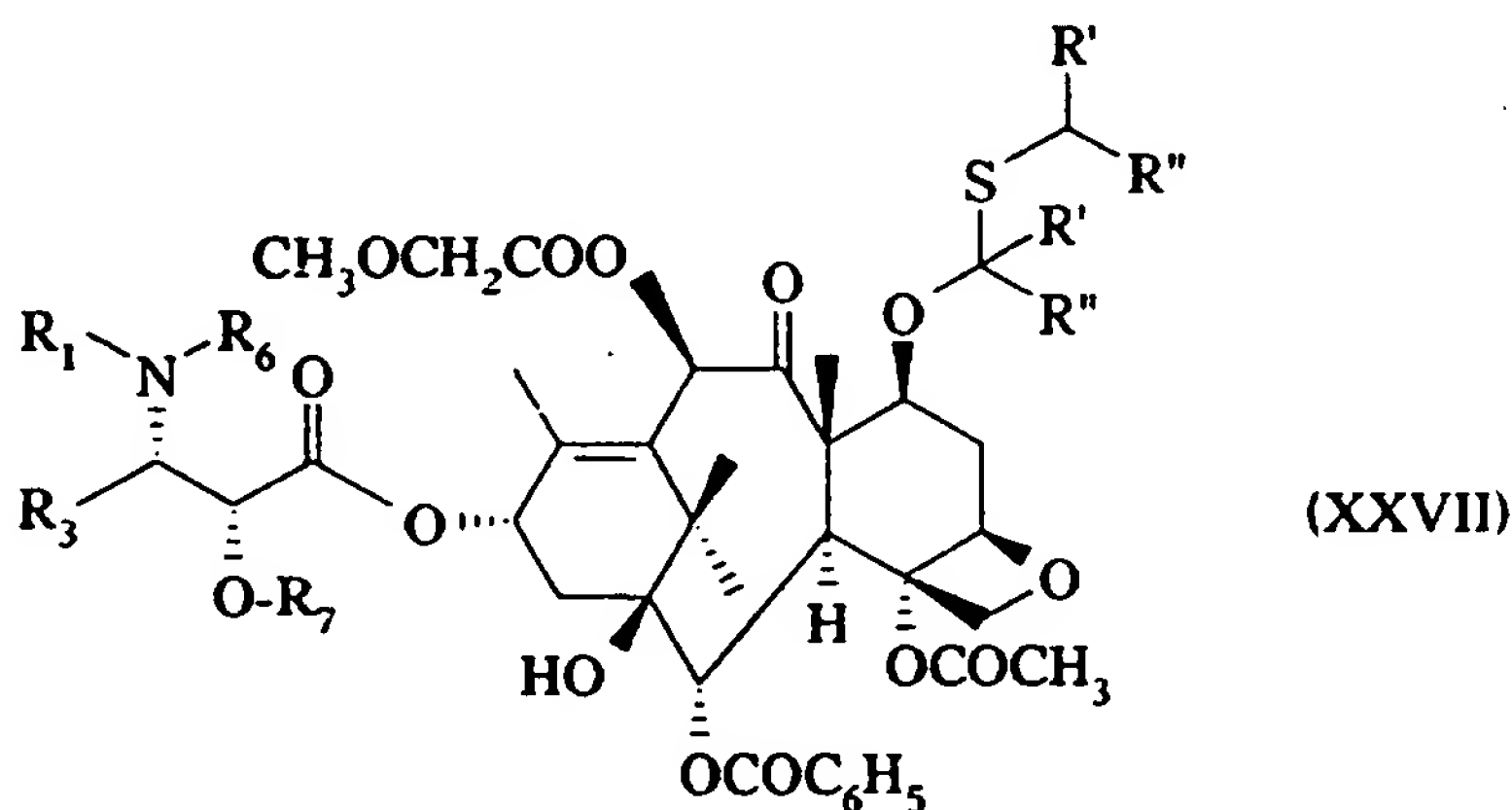
Le produit de formule générale (XXV) peut être obtenu par action d'un  
halogénure de zinc tel que l'iodure de zinc ou l'hydrazine sur un produit de formule  
20 générale :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment.

Généralement la réaction est effectuée en opérant dans un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthanol ou l'éthanol à une température comprise entre 0 et 50°C.

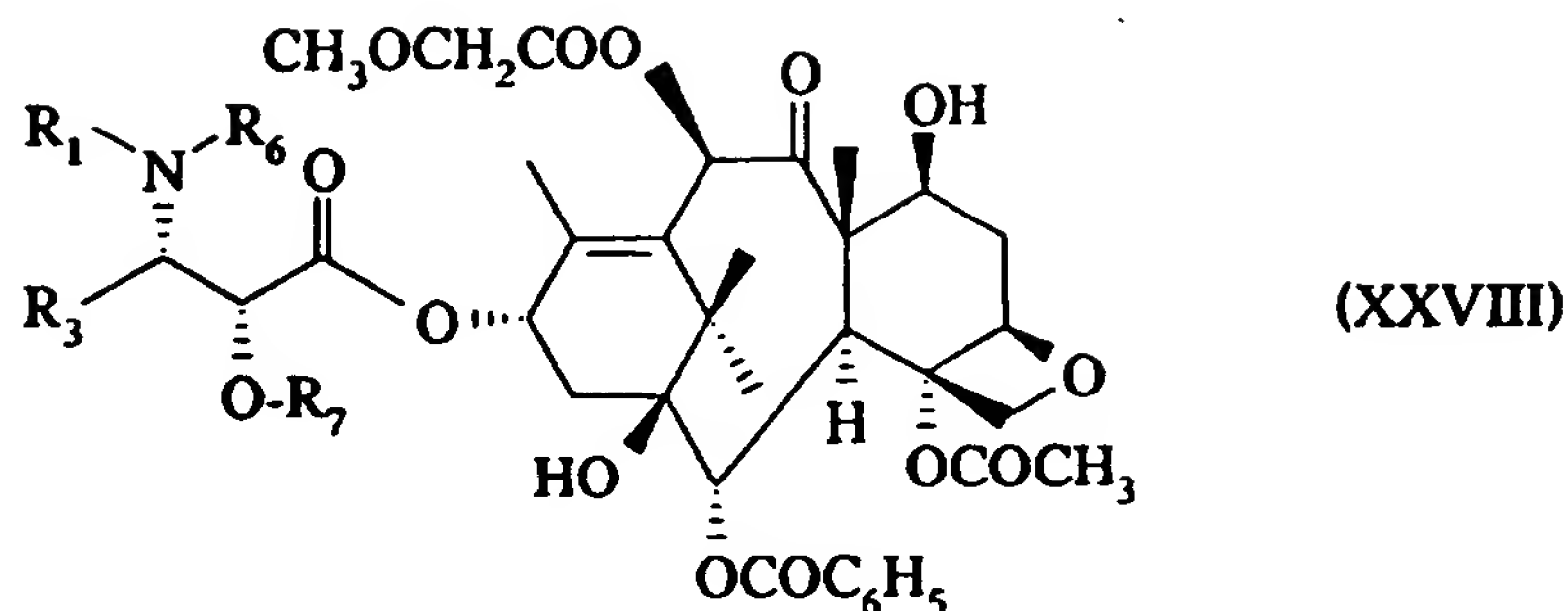
Le produit de formule générale (XXVI) peut être obtenu par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone sur un produit de formule générale :



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R'$  et  $R''$  sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites précédemment pour la préparation d'un produit de formule générale (I) à partir d'un produit de formule générale (XXI).

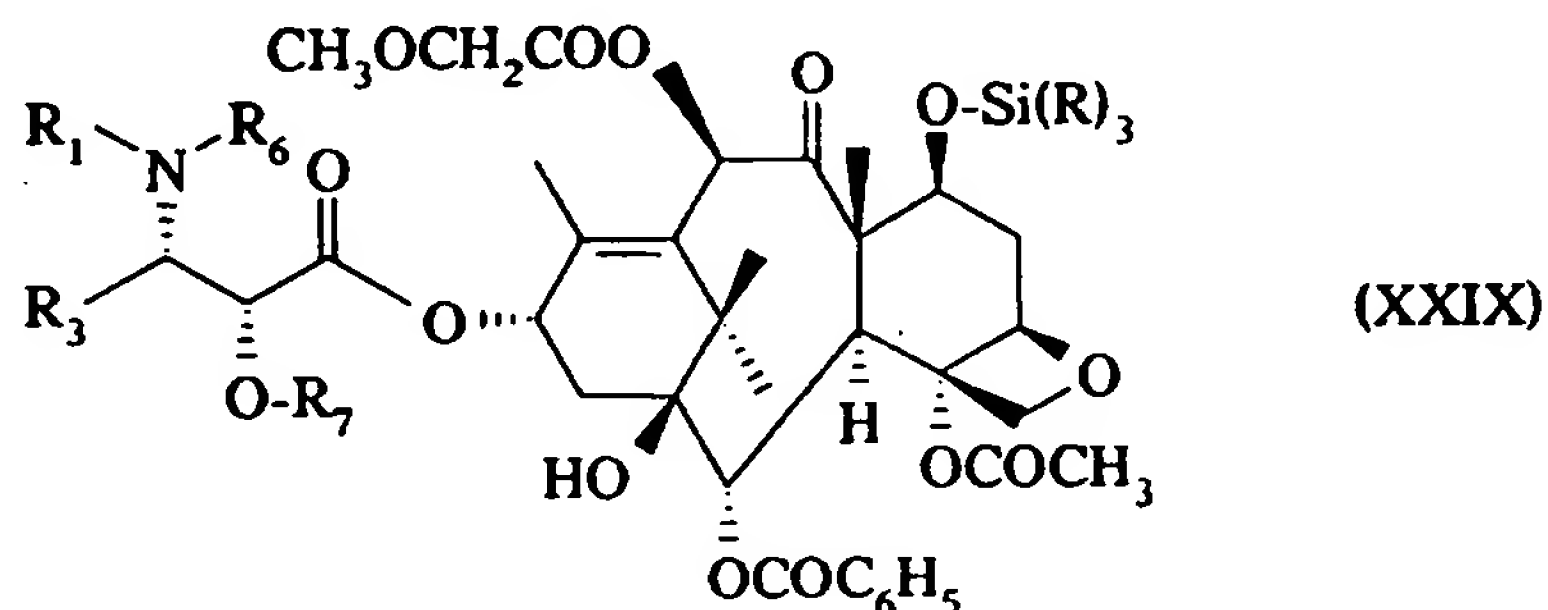
Le produit de formule générale (XXVII) peut être obtenu par action d'un sulfoxyde de formule générale (XXIV) sur un produit de formule générale :





dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un sulfoxyde de formule générale (XXIV) sur un produit de formule générale (XIX).

- 5 Le produit de formule générale (XXVIII) peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale :



- dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites précédemment pour remplacer les groupements silylés du produit de formule générale (XIII) par des atomes d'hydrogène.
- 10

Le produit de formule générale (XXIX) peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 95/11241.

- Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.
- 15

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl.

Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se  
5 sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

10 Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug  
15 resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

## 20 EXEMPLE 1

On dissout 243 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 4,5 cm<sup>3</sup> d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1% d'eau. La  
25 solution ainsi obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est séparée par décantation et lavée successivement par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 290 mg d'une  
30 meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur

plaques [(gel de 1mm d'épaisseur, plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)] par fractions de 80 mg (4 plaques). Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient une meringue blanche que l'on repurifie selon la même technique [(2 plaques : 20 x 20 x 1 mm; éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. On obtient ainsi 132 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{20}^D = -34$  ( $c = 0,5$  ; méthanol).
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage  $J$  en Hz) : 1,30 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  en 16 ou en 17) ; 1,35 [(s, 12H :  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  et  $-\text{CH}_3$  en 16 ou en 17] ; 1,75 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,82 et 2,77 (2 mts, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 6) ; 1,97 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 2,35 (d,  $J = 9$ , 2H :  $-\text{CH}_2-$  en 14) ; 2,39 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 3,38 (d,  $J = 5$ , 1H :  $-\text{OH}$  en 2') ; 3,42 (s, 3H :  $-\text{OCH}_3$ ) ; 3,88 (d,  $J = 7,5$ , 1H :  $-\text{H}$  en 3) ; 3,96 (dd,  $J = 11$  et  $7,5$ , 1H :  $-\text{H}$  en 7) ; 4,18 et 4,32 (2 d,  $J = 8,5$ , 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 20) ; 4,64 (mt, 1H :  $-\text{H}$  en 2') ; 4,98 (d large,  $J = 10$ , 1H :  $-\text{H}$  en 5) ; 5,28 (d large,  $J = 10$ , 1H :  $-\text{H}$  en 3') ; 5,39 (d,  $J = 10$ , 1H :  $-\text{CONH}-$ ) ; 5,70 (d,  $J = 7,5$ , 1H :  $-\text{H}$  en 2) ; 6,22 (t large,  $J = 9$ , 1H :  $-\text{H}$  en 13) ; 6,69 (s, 1H :  $-\text{H}$  en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3') ; 7,44 [(dd,  $J = 8,5$  et  $6$ , 1H :  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}(-\text{H}$  en 5)] ; 7,50 [(d,  $J = 7,5$ , 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5(-\text{H}$  en 3 et  $\text{H}$  en 5)] ; 7,62 [(t,  $J = 7,5$ , 1H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5(-\text{H}$  en 4)] ; 8,12 [(d,  $J = 7,5$ , 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5(-\text{H}$  en 2 et  $-\text{H}$  en 6)] ; 8,35 [(dt,  $J = 8,5$  et  $1$ , 1H :  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}(-\text{H}$  en 4)] ; 8,82 (dd,  $J = 6$  et  $1$ , 1H :  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}(-\text{H}$  en 6)] ; 9,32 (d,  $J = 1$ , 1H :  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}(-\text{H}$  en 2)].

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

- 20 A une solution de 46 mg d'acide pyridine-3 carboxylique dans 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 290 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , 18,5 mg de diméthylamino-4 pyridine, 0,5 g de tamis moléculaire 4 Å et 112 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 46 mg d'acide pyridine-2 carboxylique, 18,5 mg de diméthylamino-4 pyridine, 0,5 g de tamis moléculaire 4 Å et 112 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et maintient à nouveau sous agitation pendant 24 heures puis répète ce cycle deux autres fois. Le mélange

réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les filtrats sont réunis, lavés successivement par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par 6 fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 298 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 (pyridyl-3 carbonyl)oxy-10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante

A une solution de 150 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 4 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, goutte à goutte et à une température voisine de 20°C, 0,263 cm<sup>3</sup> d'hydrazine monohydratée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis versé dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et de 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est séparée par décantation et on réextrait la phase aqueuse par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies lavées par 4 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 180 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaques [(gel de 1 mm d'épaisseur, plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes)] par fractions de 90 mg (2 plaques). Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 113 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-

5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,041 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  méthylthiométhoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 100 cm<sup>3</sup> d'une suspension éthanolique de nickel activé selon Raney (obtenue à partir de 80 cm<sup>3</sup> de la suspension aqueuse commerciale à environ 50 %, par lavage successifs jusqu'à un pH voisin de 7 par 15 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 4 fois 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 7 jours à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté. Le verre fritté est lavé par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 821 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 228 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$



méthoxyacétoxy-10 $\beta$  méthylthiométhoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 5 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20  
5 dihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 165 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 3,35 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 11,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant  
10 3 jours à une température voisine de 20°C puis versé dans 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On additionne ensuite sous bonne agitation 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium jusqu'à un pH voisin de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on réextrait la phase aqueuse par 2 fois 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium,  
15 filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 9,5 g d'une huile jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 250 g de silice (0,063-0,4 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression  
20 réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,01 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  méthylthiométhoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3  
25 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 20 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-

5 $\beta$ ,20 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, goutte à goutte, à une température voisine de 0°C, 220 cm<sup>3</sup> du complexe triéthylamine- acide fluorhydrique (1-3 en moles). Le mélange

5 réactionnel est ensuite réchauffé jusqu'à une température voisine de 20°C, maintenu pendant 3 heures à cette température et versé dans 4 litres d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le pH du milieu réactionnel étant ainsi amené aux environs de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on extrait la phase aqueuse par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane.

10 Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 17,4 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous

15 forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 95/11241.

## 20 EXEMPLE 2

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 210 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 (pyridyl-2 carbonyl)oxy-10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 145 mg de tert-

25 butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 (pyridyl-2 carbonyl)oxy-10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{D_{20}}^D = -52$  (c = 0,5 ; méthanol).

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,31 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  en 16 ou en 17) ; 1,37 [(s, 12H :  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  et  $-\text{CH}_3$  en 16 ou en 17] ; 1,74 (s, 1H :  $-\text{OH}$  en 1) ; 1,78 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,82 et 2,78 (2 mts, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 6) ; 1,97 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 2,35 (d, J = 9, 2H :  $-\text{CH}_2-$  en 14) ; 2,40 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 3,40 (d, J = 4,5, 1H :  $-\text{OH}$  en 2') ; 3,43 (s, 3H :  $-\text{OCH}_3$ ) ; 3,92 (d, J = 7,5, 1H :  $-\text{H}$  en 3) ; 3,98 (dd, J = 11 et 7, 1H :  $-\text{H}$  en 7) ; 4,20 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 20) ; 4,64 (mt, 1H :  $-\text{H}$  en 2') ; 5,00 (d large, J = 10, 1H :  $-\text{H}$  en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H :  $-\text{H}$  en 3') ; 5,43 (d, J = 10, 1H :  $-\text{CONH}-$ ) ; 5,73 (d, J = 7,5, 1H :  $-\text{H}$  en 2) ; 6,22 (t large, J = 9, 1H :  $-\text{H}$  en 13) ; 6,67 (s, 1H :  $-\text{H}$  en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3') ; 7,51 [(mt, 3H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 3 et  $\text{H}$  en 5) et  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}$  ( $-\text{H}$  en 5))] ; 7,61 [(t, J = 7,5, 1H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 4))] ; 7,88 [(t dédoublé, J = 8 et 1, 1H :  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}$  ( $-\text{H}$  en 4))] ; 8,12 [(d, J = 7,5, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 2 et  $-\text{H}$  en 6))] ; 8,20 (d large, J = 8, 1H :  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}$  ( $-\text{H}$  en 3)) ; 8,82 (dd large J = 5 et 1, 1H :  $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}$  ( $-\text{H}$  en 6)).

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 230 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 (pyridyl-2 carbonyl)oxy-10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

### EXEMPLE 3

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopentylcarbonyloxy-10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 96 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopentylcarbonyloxy-10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$

oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{20}^D = -66$  (c = 0,5 ; méthanol).
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ;
- 5 constantes de couplage J en Hz) : 1,25 (s, 6H :  $-\text{CH}_3$  en 16 et en 17) ; 1,39 [s, 9H :  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] ; de 1,55 à 1,80 et de 1,90 à 2,10 (2 mts, 4H chacun :  $-\text{CH}_2-$  du cyclopentyl) ; 1,71 (s, 1H :  $-\text{OH}$  en 1) ; 1,75 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 6) ; 1,93 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$ ) ; 2,33 (d, J = 9 Hz, 2H :  $-\text{CH}_2-$  en 14) ; 2,39 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 2,95 (mt, 1H :  $=\text{CH}-$  du cyclopentyl) ; 3,38 (s, 3H :  $-\text{OCH}_3$ ) ;
- 10 3,40 (d, J = 5, 1H :  $-\text{OH}$  en 2') ; 3,88 (d, J = 7,5, 1H :  $-\text{H}$  en 3) ; 3,91 (dd, J = 11 et 7,5, 1H :  $-\text{H}$  en 7) ; 4,19 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 20) ; 4,65 (mt, 1H :  $-\text{H}$  en 2') ; 4,98 (d large, J = 10, 1H :  $-\text{H}$  en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H :  $-\text{H}$  en 3') ; 5,41 (d, J = 10, 1H :  $-\text{CONH}-$ ) ; 5,68 (d, J = 7,5, 1H :  $-\text{H}$  en 2) ; 6,21 (t large, J = 9, 1H :  $-\text{H}$  en 13) ; 6,45 (s, 1H :  $-\text{H}$  en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3') ;
- 15 7,51 [t, J = 7,5, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 3 et  $\text{H}$  en 5)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 2 et  $-\text{H}$  en 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$

20 oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 410 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopentylcarbonyloxy-10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

#### EXEMPLE 4

25 En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropylcarbonyloxy-10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 130 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$

benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropylcarbonyloxy-10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{20}^D = -71$  (c = 0,5 ; méthanol).
- 5 - spectre de R.M.N.  $^1H$  (400 MHz ;  $CDCl_3$ , déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 et 1,19 (2 mts, 2H chacun :  $-CH_2-$  du cyclopropyl) ; 1,25 (s, 3H :  $-CH_3$  en 16 ou en 17) ; 1,27 (s, 3H :  $-CH_3$  en 16 ou en 17) ; 1,39 [s, 9H :  $-C(CH_3)_3$ ] ; 1,71 (s, 1H :  $-OH$  en 1) ; 1,75 (s, 3H :  $-CH_3$ ) ; de 1,70 à 1,90 (mt, 1H :  $=CH-$  du cyclopropyl) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun :  $-CH_2-$  en 6) ; 1,93 (s, 3H :  $-CH_3$ ) ; 2,33 (d, J = 9, 2H :  $-CH_2-$  en 14) ; 2,40 (s, 3H :  $-COCH_3$ ) ; 3,35 (s, 3H :  $-OCH_3$ ) ; 3,40 (d, J = 5, 1H :  $-OH$  en 2') ; 3,88 (d, J = 7,5, 1H :  $-H$  en 3) ; 3,89 (dd, J = 11 et 7,5, 1H :  $-H$  en 7) ; 4,19 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $-CH_2-$  en 20) ; 4,65 (mt, 1H :  $-H$  en 2') ; 5,00 (d large, J = 10, 1H :  $-H$  en 5) ; 5,28 (d large, J = 10, 1H :  $-H$  en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H :  $-CONH-$ ) ; 5,68 (d, J = 7,5, 1H :  $-H$  en 2) ; 6,21 (t large, J = 9, 1H :  $-H$  en 13) ; 6,48 (s, 1H :  $-H$  en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H :  $-C_6H_5$  en 3') ; 7,52 [t, J = 7,5, 2H :  $-OCOC_6H_5$  ( $-H$  en 3 et  $H$  en 5)] ; 7,64 [t, J = 7,5, 1H :  $-OCOC_6H_5$  ( $-H$  en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H :  $-OCOC_6H_5$  ( $-H$  en 2 et  $-H$  en 6)].

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 300 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13a, on obtient 435 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropylcarbonyloxy-10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

#### EXEMPLE 5

En opérant comme dans l'exemple 1, mais à partir de 430 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$

méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 164 mg de de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont  
5 les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_{D_{20}} = -48$  (c = 0,5 ; méthanol)
- spectre de R.M.N.  $^1H$  (300 MHz ;  $CDCl_3$  ;  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,17 (s, 3H :  $-CH_3$ ) ; 1,22 (s, 3H :  $-CH_3$ ) ; 1,35 (s, 9H :  $-C(CH_3)_3$ ) ; 1,75 (s, 3H :  $-CH_3$ ) ; 1,80 et 2,75 (2 mts, 1H chacun :  $-CH_2-$  6) ; 1,90 (s, 3H :  $-CH_3$ ) ; 2,30  
10 (d, J = 9, 2H :  $-CH_2-$  14) ; 2,37 (s, 3H :  $-COCH_3$ ) ; 3,35 et 3,55 (2 s, 3H chacun :  $-OCH_3$ ) ; 3,40 (d, J = 5, 1H :  $-OH$  2') ; 3,85 (d, J = 7, 1H :  $-H$  3) ; 3,88 (dd, J = 11 et 7, 1H :  $-H$  7) ; 4,17 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun :  $-CH_2-$  20) ; 4,19 et 4,27 (2 d, J = 15, 1H chacun :  $-OCOCH_2OCH_3$ ) ; 4,65 (mt, 1H :  $-H$  2') ; 4,97 (d large, J = 10, 1H :  $-H$  5) ; 5,25 (d large, J = 10, 1H :  $-H$  3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H :  $-CONH-$ ) ; 5,66  
15 (d, J = 7, 1H :  $-H$  2) ; 6,18 (t large, J = 9, 1H :  $-H$  13) ; 6,52 (s, 1H :  $-H$  10) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H :  $-C_6H_5$  3') ; 7,51 [(t, J = 7,5, 2H :  $-OCOC_6H_5(-H$  3 et  $H$  5))] ; 7,63 [(t, J = 7,5, 1H :  $-OCOC_6H_5(-H$  4))] ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H :  $-OCOC_6H_5(-H$  2 et  $H$  6)).

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un  
20 radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou  
25 organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers  
30 de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des



testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont  
5 particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon  
10 différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceu-  
15 tiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers  
20 solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants. Cependant, les compositions peuvent aussi se présenter sous forme de comprimés, de pilules, de poudres ou de granulés administrables par voie orale.

25 Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions  
30 non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel

que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une  
5 quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeuti-  
10 quement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres  
15 traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le  
20 traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites  
25 comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la  
30 daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de

coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées telles que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, 5 les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont 10 celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être 15 administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres 20 malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 25 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus 30 approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade,

son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

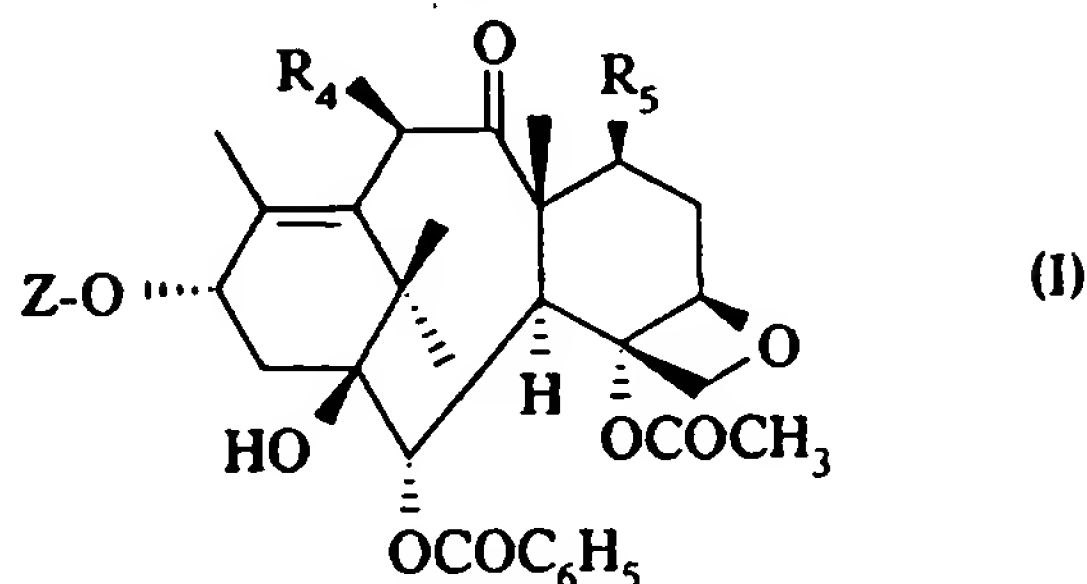
**EXEMPLE**

- 5           On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

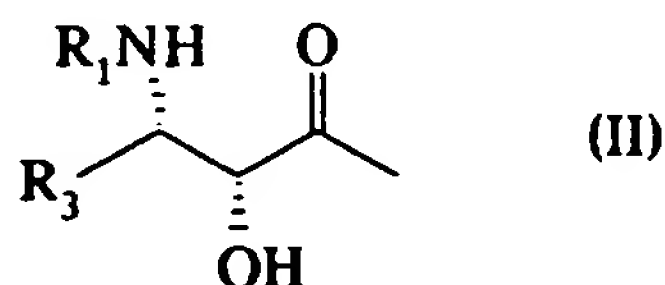
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle

5 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

10 - un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou

plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- 5 - un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
- 10 - ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

$R_3$  représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de

15 carbone, phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle,

20 alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino,

25 alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles,

$R_4$  représente un radical alcanoyloxy dont la partie alcanoyloxy contient 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, à l'exception du radical acétoxy, alcényloxy dont la partie alcényloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou par un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien  $R_4$  représente un radical cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyloxy contient 4 à 8 atomes de carbone ou un radical cycloalcényloxy dont la partie cycloalcényloxy contient 4 à 8 atomes de carbone, ou bien  $R_4$  représente un radical benzoyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

$R_5$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque

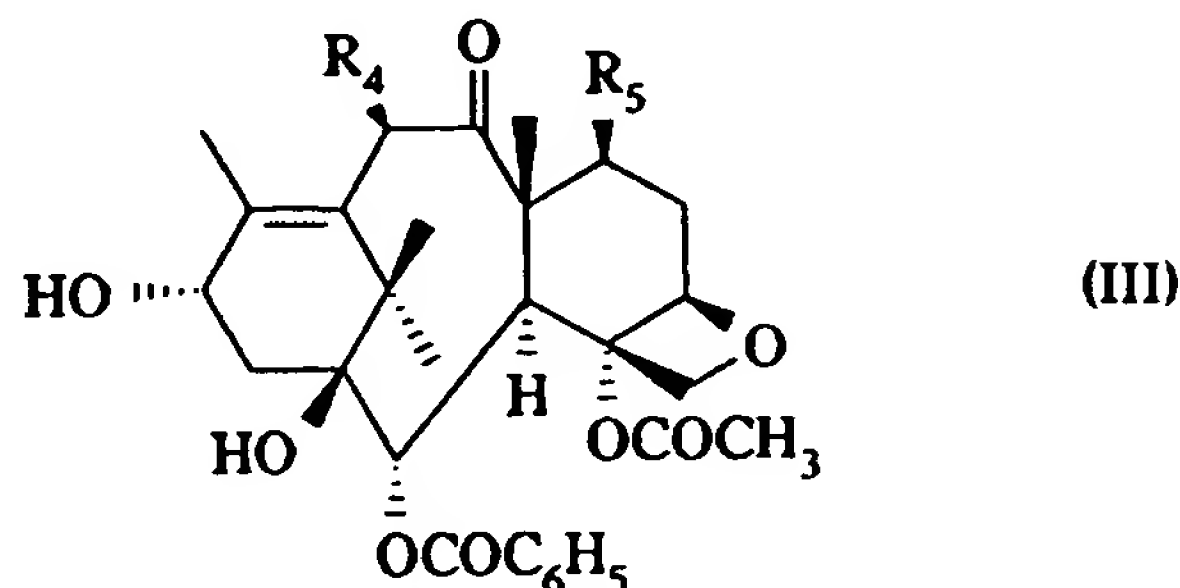


partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

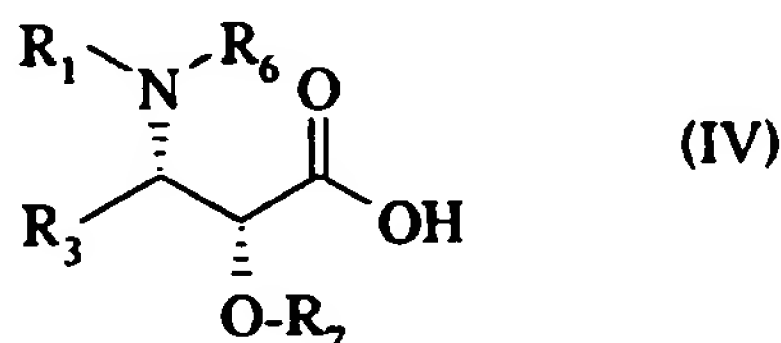
2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R<sub>4</sub> représente un radical alcoyloxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcanoyloxy dont la partie cycloalcanoyle contient 4 à 8 atomes de carbone, pyridylcarbonyloxy et R<sub>5</sub> représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R<sub>4</sub> représente un radical méthoxyacétoxy, cyclopropylcarbonyloxy, cyclopentylcarbonyloxy, pyridyl-2 carbonyloxy ou pyridyl-3 carbonyloxy et R<sub>5</sub> représente un radical méthoxy.

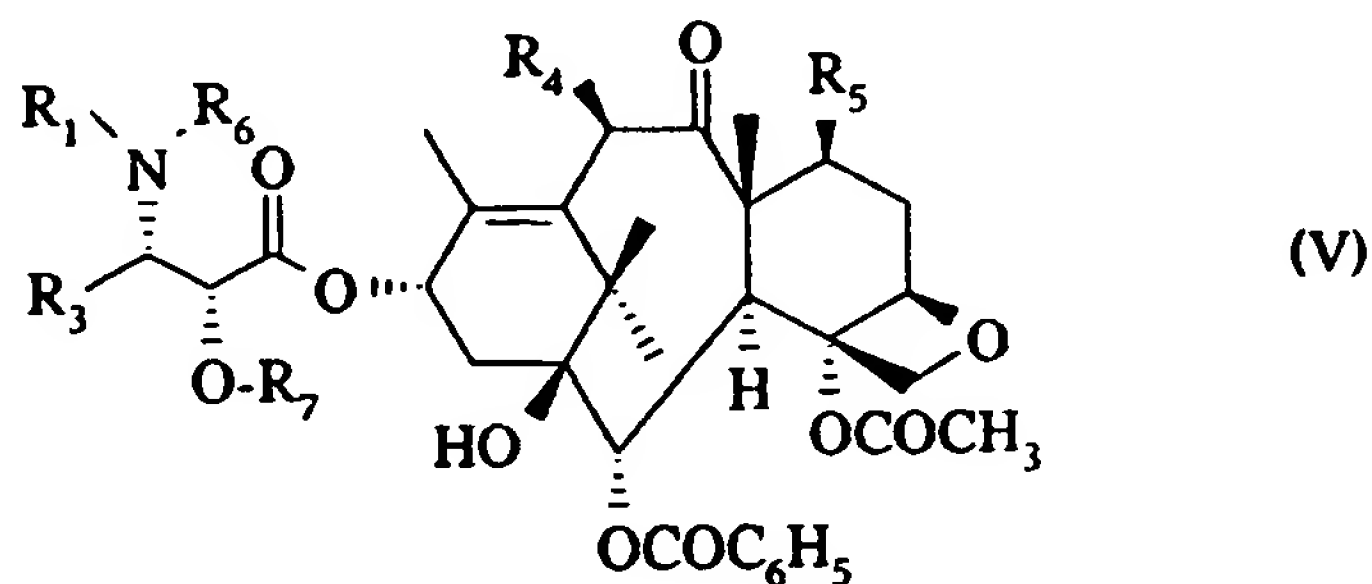
4 - Procédé de préparation des taxoïdes selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



5 dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, ou bien R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs représentés par R<sub>7</sub> et/ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) en présence d'un agent de

condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 90°C.

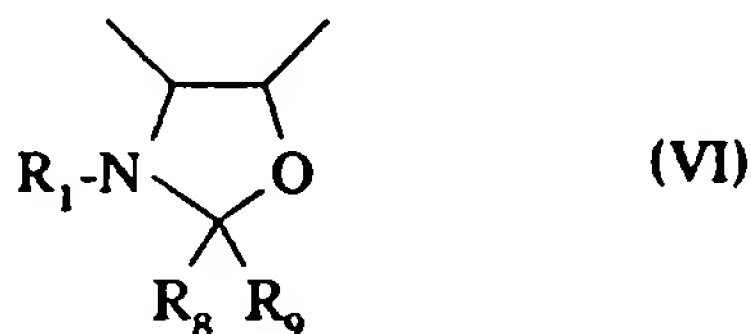
6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

7 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 80°C.

8 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on remplace les groupements protecteurs R<sub>6</sub> et/ou R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène en opérant, selon leur nature de la manière suivante :

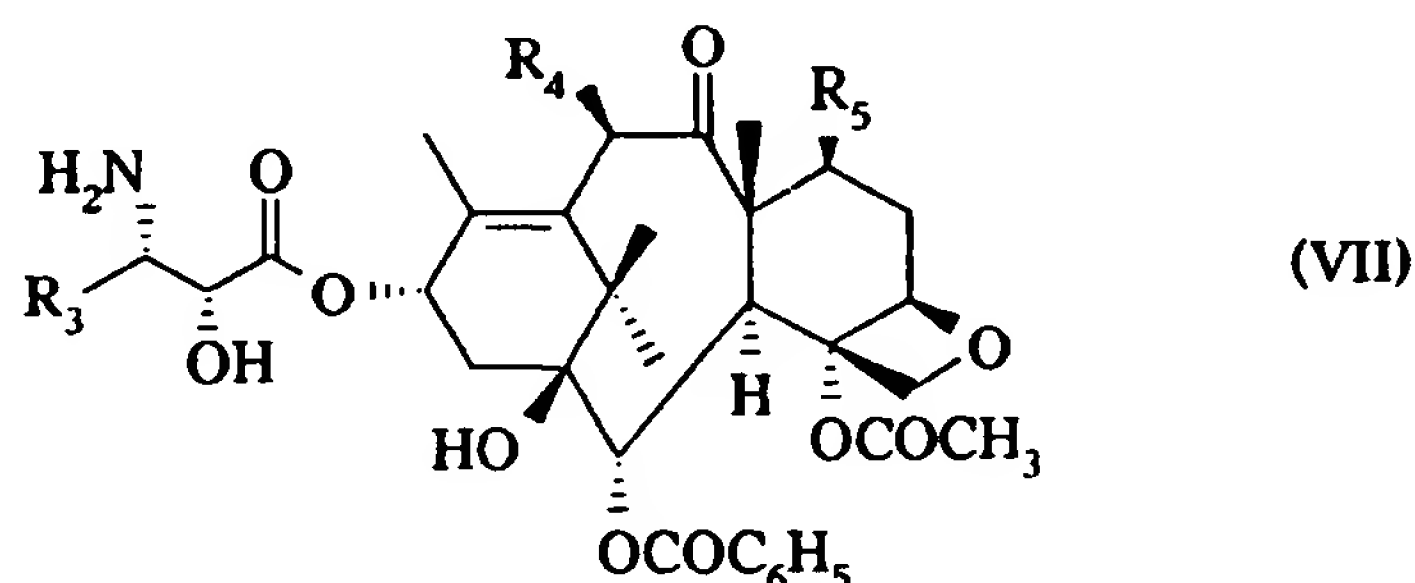
1) lorsque R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

2) lorsque R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment,  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien  $R_8$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_8$  et  $R_9$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, on remplace le groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de  $R_1$ ,  $R_8$  et  $R_9$ , de la manière suivante :

a) lorsque  $R_1$  représente un radical tert-butoxycarbonyle,  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien  $R_8$  représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_8$  et  $R_9$  forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir le produit de formule générale :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

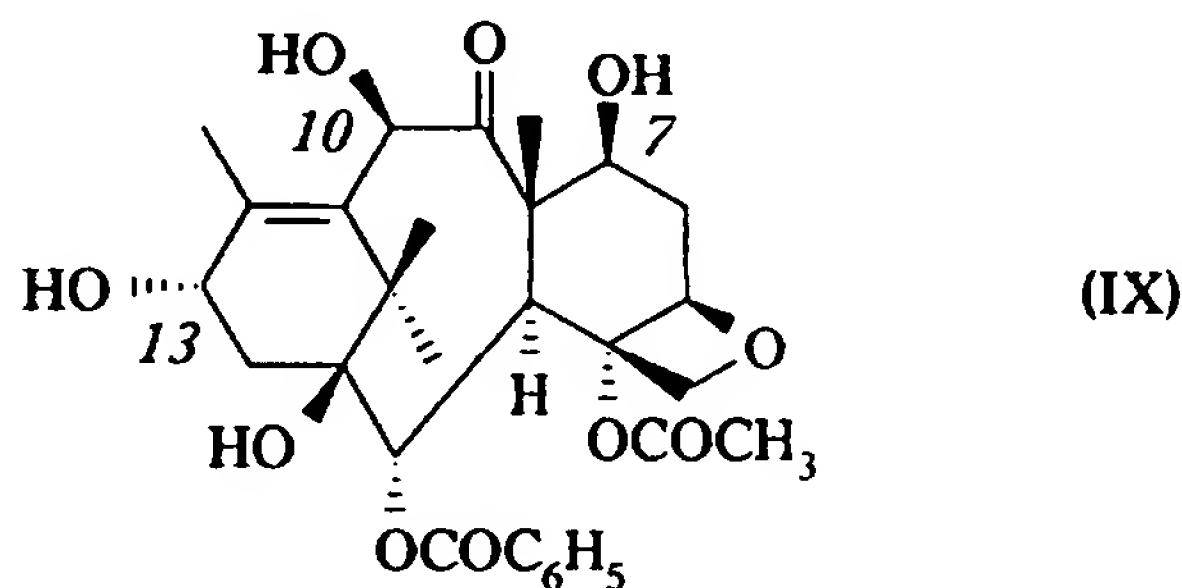


dans laquelle  $R_2$  est défini comme précédemment et  $X$  représente un atome d'halogène ou un reste  $-O-R_2$  ou  $-O-CO-O-R_2$ , pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle  $Z$  représente un radical de formule générale (II),

- 5 b) lorsque  $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénioyle ou furoyle ou un radical  $R_2O-CO-$  dans lequel  $R_2$  est défini comme précédemment,  $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, on
- 10 remplace le groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise
- 15 entre  $-10$  et  $60^\circ\text{C}$ .

9 - Procédé de préparation d'un nouveau taxoïde selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel  $Z$  représente un atome d'hydrogène,  $R_4$  est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $R_5$  est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite la 10-désacétyl-

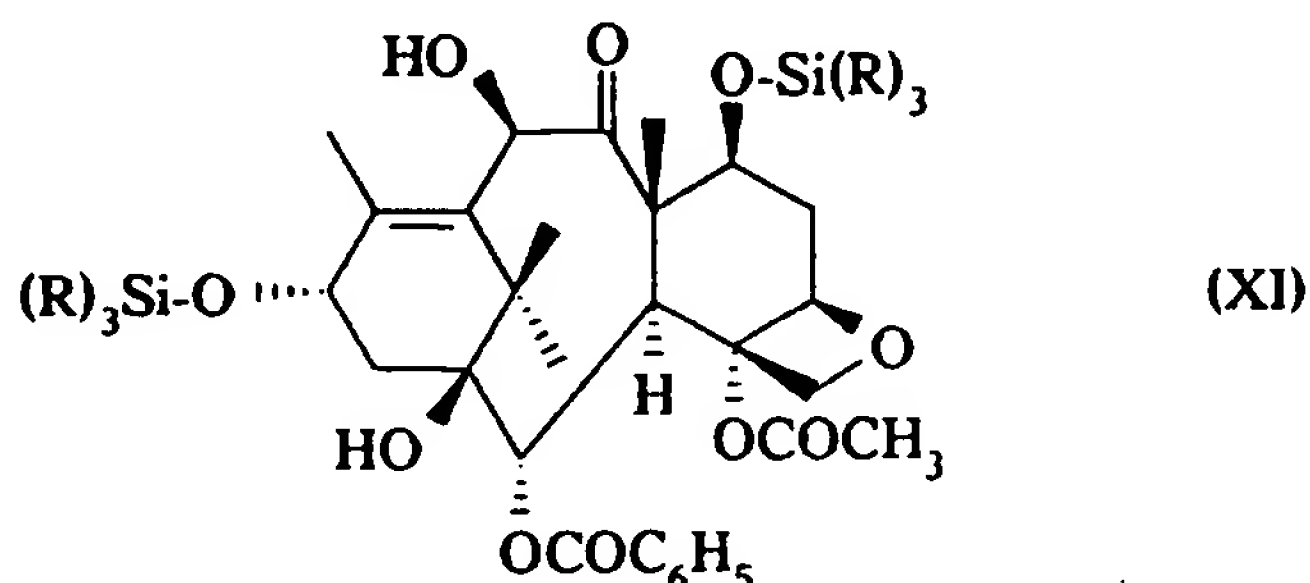
20 baccatine III de formule :



par un halogénure de silyle de formule générale :



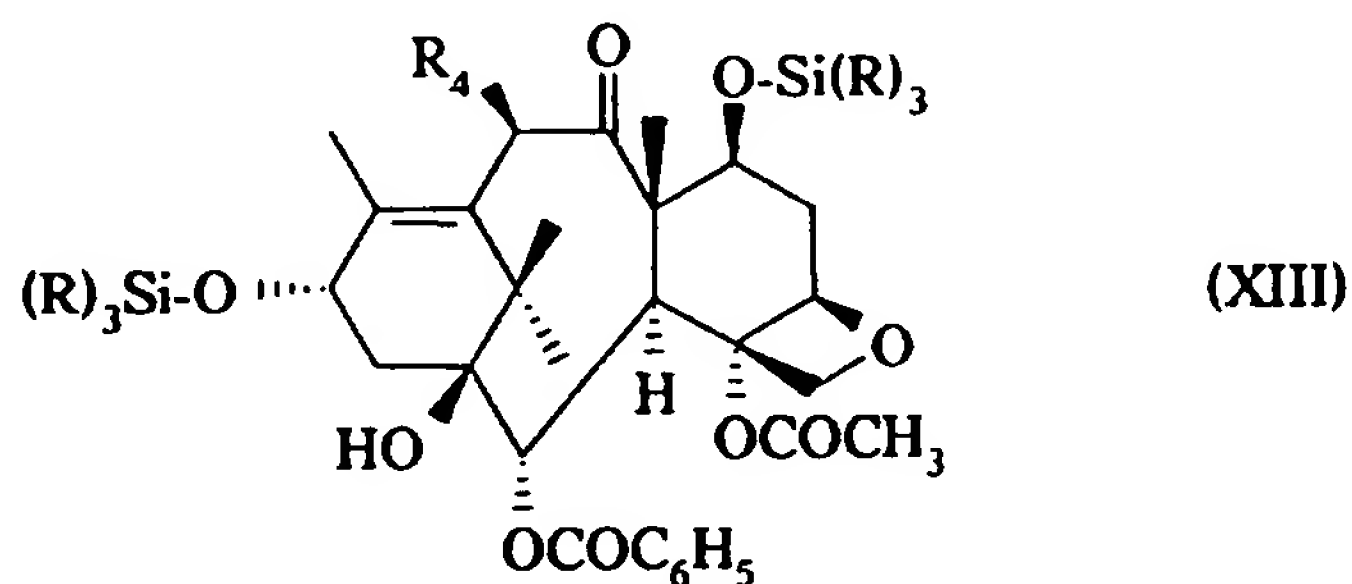
dans laquelle les symboles R, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale :



5 dans laquelle R est défini comme précédemment, que l'on traite par un produit de formule générale :

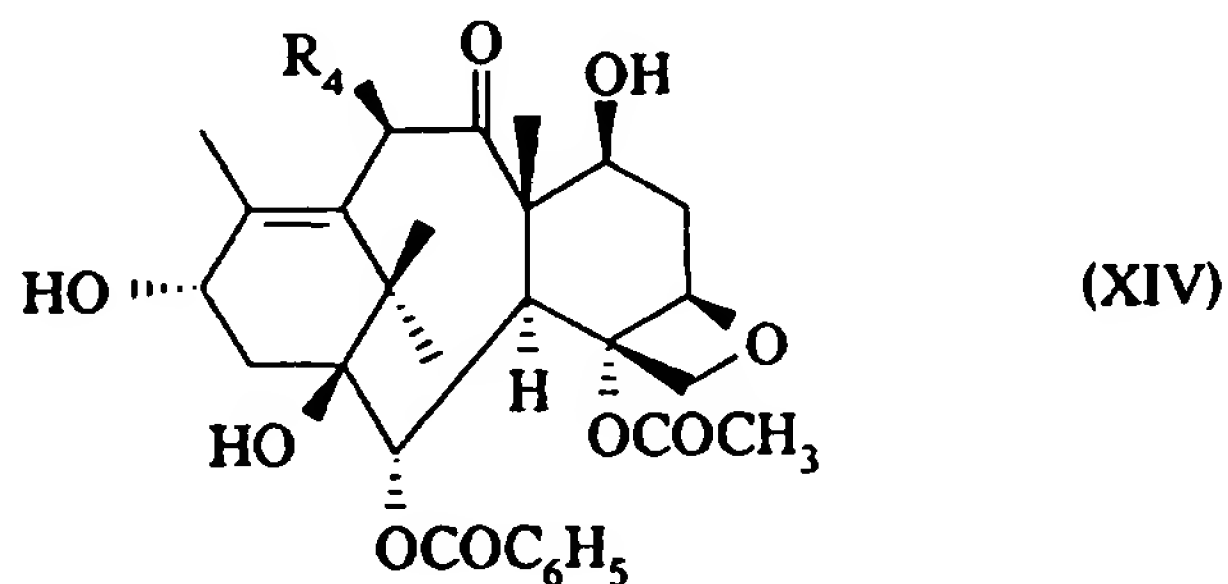


10 dans laquelle  $R'_4$  est tel que  $R'_4-O-$  est identique à  $R_4$  défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $X_1$  représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule générale :

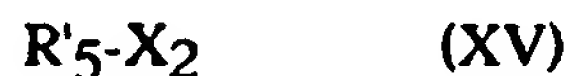


dans laquelle R et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs silylés par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit

15 de formule générale :

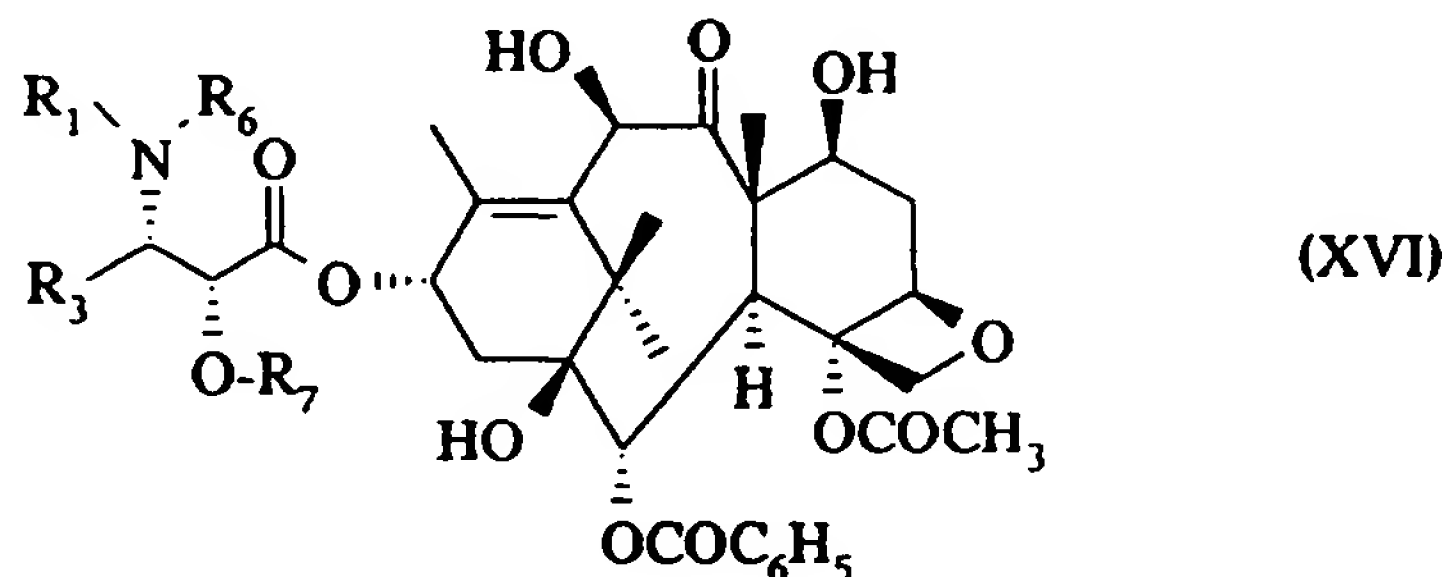


dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment, qui est étherifié sélectivement en position 7 par action d'un produit de formule générale :



dans laquelle  $R'_5$  est tel que  $R'_5-O-$  est identique à  $R_5$  défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $X_2$  représente un reste d'ester réactif ou un atome d'halogène pour donner le produit de formule générale (I) dans laquelle  $Z$  représente un atome d'hydrogène.

10 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel  $Z$  représente un radical de formule générale (II),  $R_4$  est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $R_5$  est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule générale :

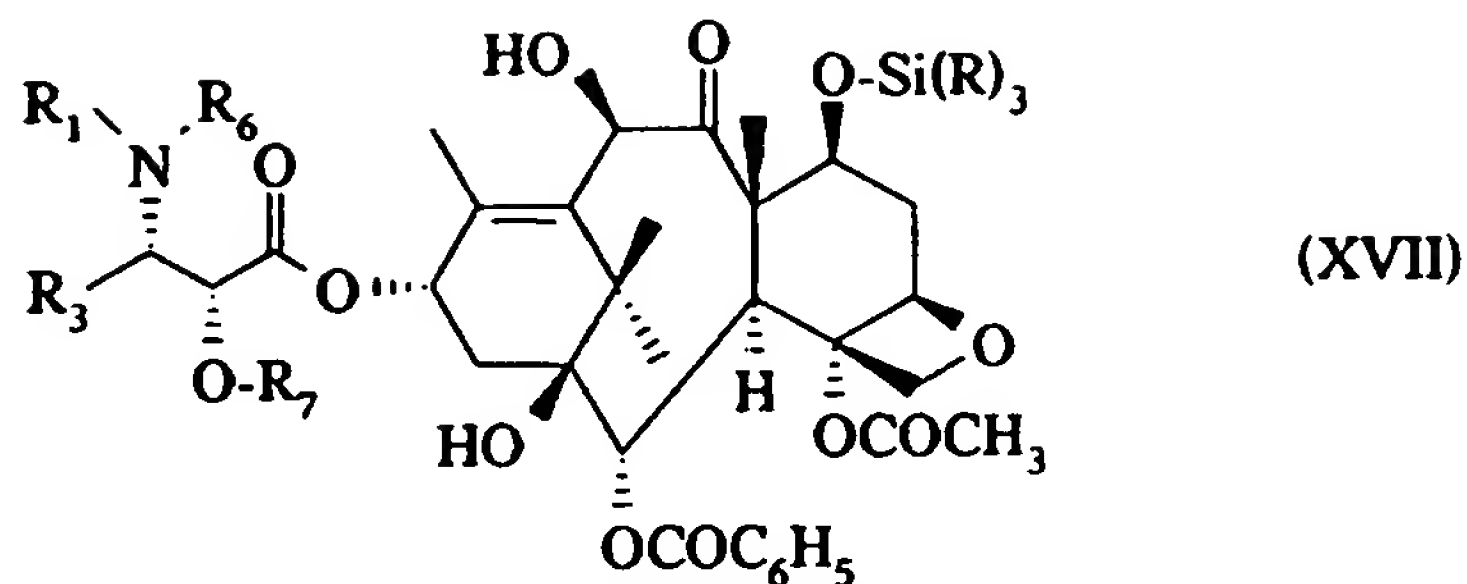


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4 au moyen d'un produit de formule générale :



dans laquelle les symboles  $R$ , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, ou un radical phényle pour obtenir un produit de formule générale :

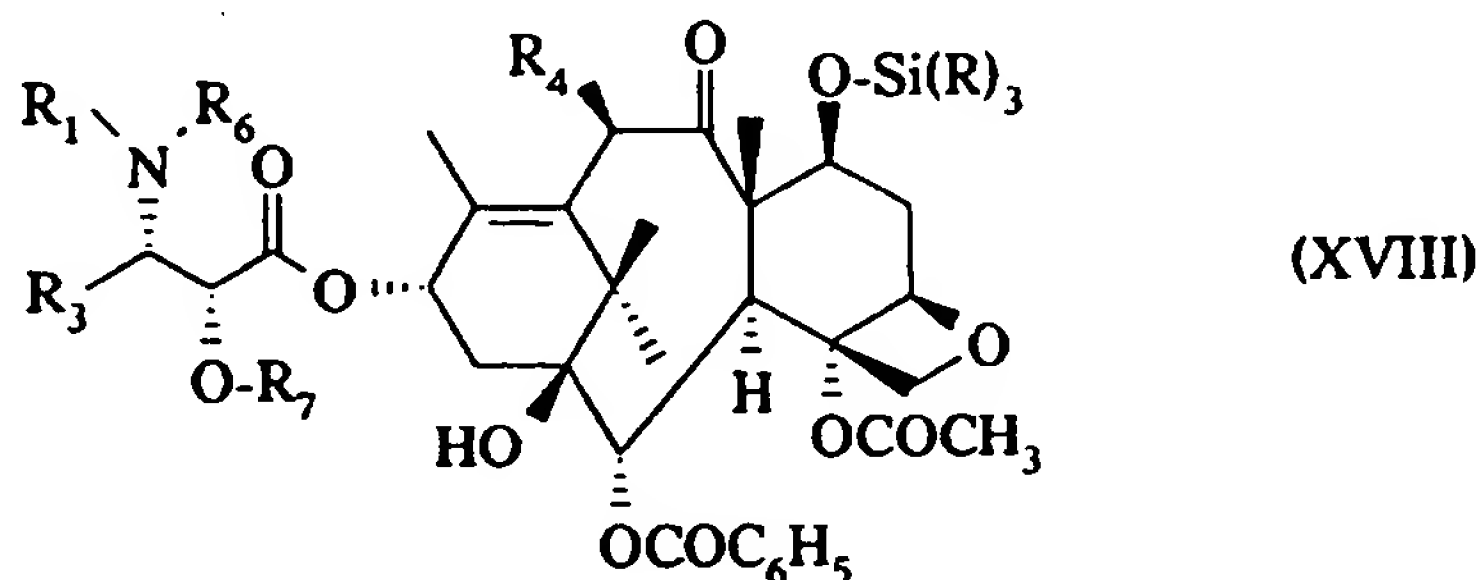




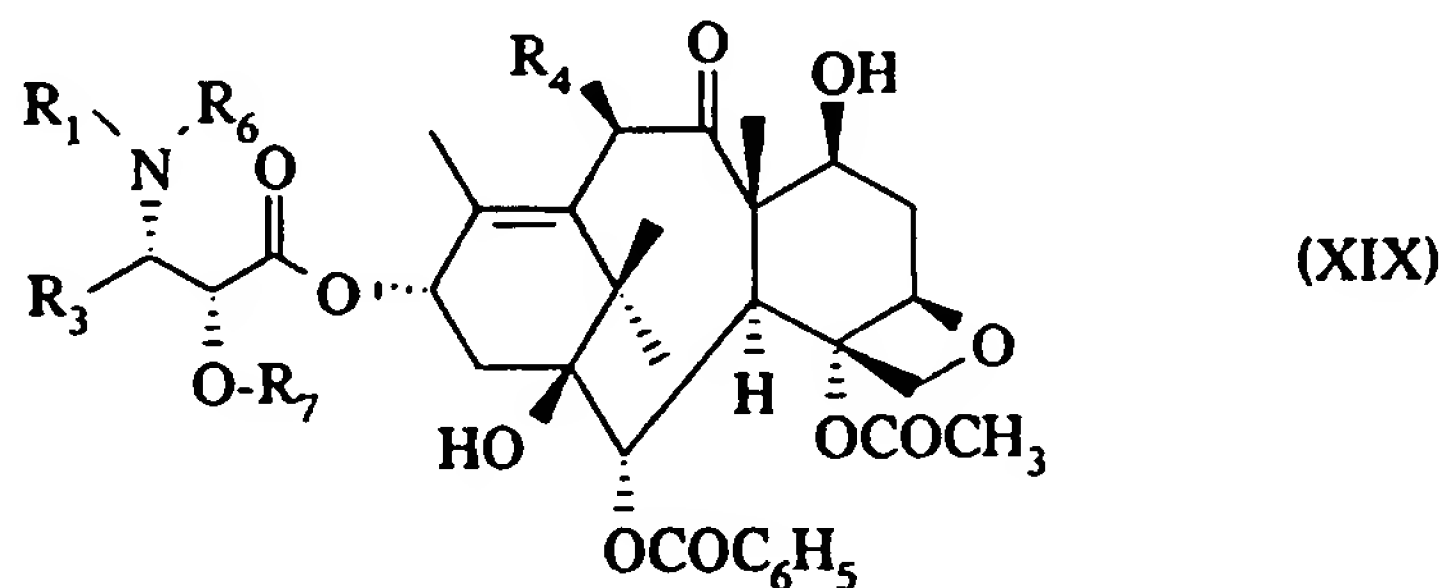
dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, qui est fonctionnalisé en position 10 au moyen d'un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle R<sub>4</sub> est tel que R'<sub>4</sub>-O- est identique à R<sub>4</sub> défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X<sub>1</sub> représente un atome d'halogène ou un reste d'ester réactif pour donner un produit de formule générale :

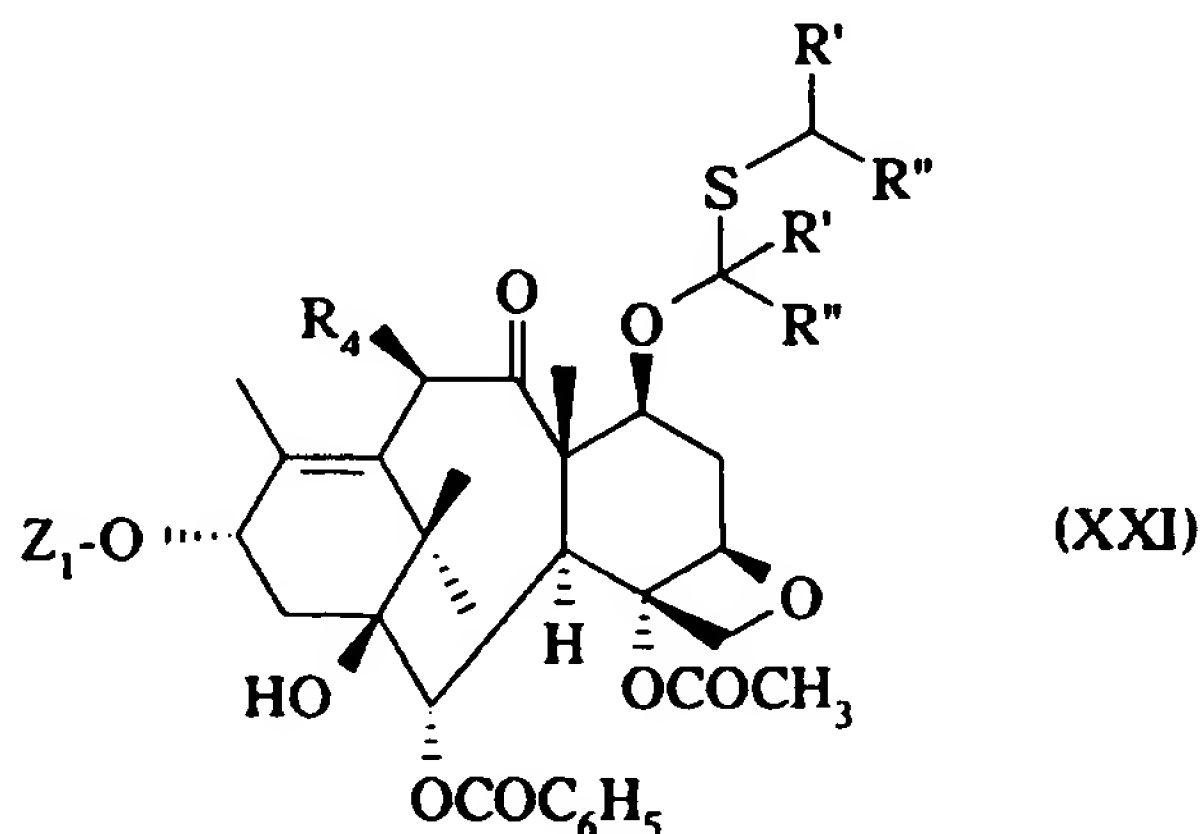


- 10 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment dont le groupement protecteur silylé est remplacé par un atome d'hydrogène pour donner un produit de formule générale :



- qui, par action d'un produit de formule générale (XV) conduit au produit de formule générale (V) dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène pour donner un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).
- 15

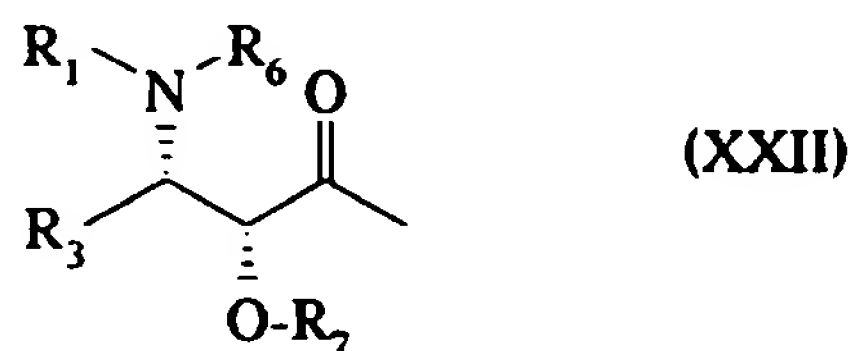
11 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir du nickel Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou d'un éther sur un produit de formule générale :



5

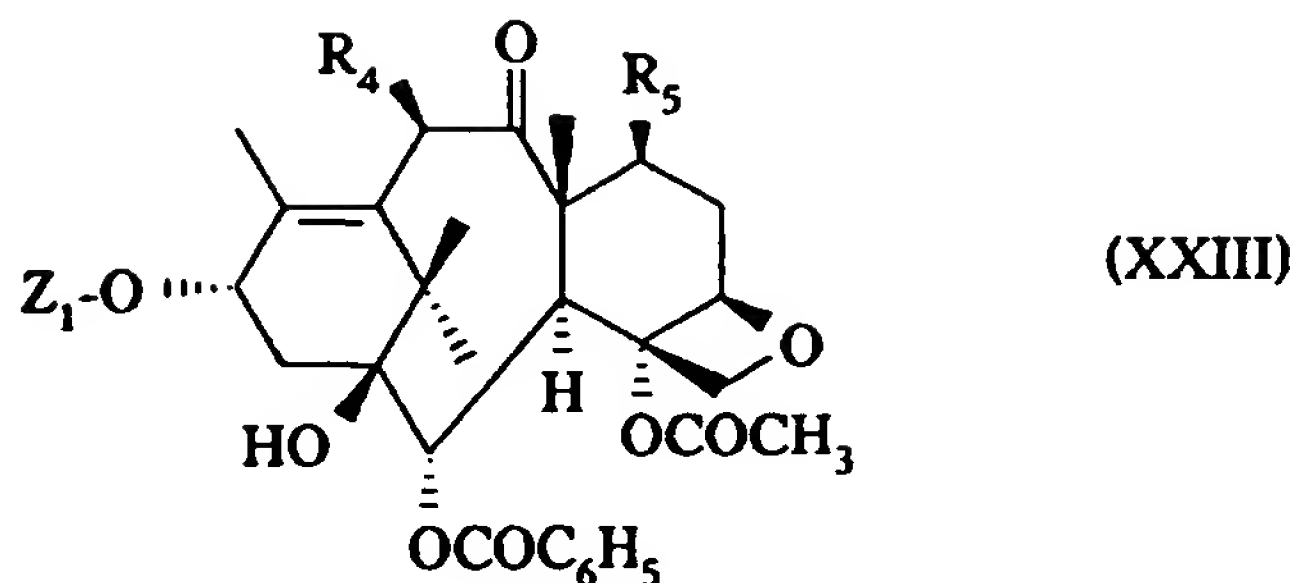
dans laquelle  $R_4$  est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3,  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 2 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué, ou bien  $R'$  et  $R''$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, et  $Z_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :

10



15

dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3 et  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme dans la revendication 4, pour obtenir un produit de formule générale :



suivi, lorsque  $Z_1$  représente un radical de formule générale (XXII), du remplacement des groupements protecteurs représentés par  $R_6$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène dans les conditions de la revendication 8.

- 5            12 - Procédé de préparation selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre -10 et 60°C.

13 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-7 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

- 10            14 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxy-7 $\beta$  cyclopropylcarbonyloxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

- 15            15 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxy-7 $\beta$  cyclopentylcarbonyloxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

16 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxy-7 $\beta$  (pyridyl-2)carbonyloxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

- 20            17 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  hydroxy-1 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxy-7 $\beta$  (pyridyl-3)carbonyloxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ .

18 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

19 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 13 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

20 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 14 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

21 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 15 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

22 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 16 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs

23 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins le produit selon la revendication 17 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/FR 96/00441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,94 18164 (RESEARCH FOUND. UNIV. OF NEW-YORK) 18 August 1994  see page 1 - page 11; claims 1,9 ---	1-4, 8-12, 18-23
X	EP,A,0 639 577 (BRISTOL-MYERS.) 22 February 1995  see claims 1,25-28; examples 1-8,12-17 -----	1-4, 8-12, 18-23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 1996

Date of mailing of the international search report

15. 07. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No

PCT/FR 96/00441

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9418164	18-08-94	AU-B-	6031394	29-08-94
		CA-A-	2154071	18-08-94
		CZ-A-	9501921	13-12-95
		EP-A-	0681568	15-11-95
		FI-A-	953645	27-09-95
		NO-A-	953011	21-09-95
		PL-A-	310075	27-11-95
		ZA-A-	9400128	19-08-94
-----				
EP-A-0639577	22-02-95	AU-B-	660570	29-06-95
		AU-B-	5260993	07-07-94
		AU-B-	7026794	02-03-95
		CA-A-	2111527	25-06-94
		CA-A-	2129288	18-02-95
		CN-A-	1093369	12-10-94
		CN-A-	1111637	15-11-95
		CZ-A-	9401947	16-08-95
		CZ-A-	9302855	15-12-94
		EP-A-	0604910	06-07-94
		FI-A-	935821	25-06-94
		FI-A-	943749	18-02-95
		HU-A-	65547	28-06-94
		HU-A-	67742	28-04-95
		JP-A-	7149779	13-06-95
		JP-A-	7002885	06-01-95
		NO-A-	934614	27-06-94
		NO-A-	943002	20-02-95
		NZ-A-	250550	24-02-95
		PL-A-	301610	27-06-94
		PL-A-	304649	20-02-95
		ZA-A-	9406180	16-02-95
-----				

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
**PCT/FR 96/00441**

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,94 18164 (RESEARCH FOUND. UNIV. OF NEW-YORK) 18 Août 1994  voir page 1 - page 11; revendications 1,9 ---	1-4, 8-12, 18-23
X	EP,A,0 639 577 (BRISTOL-MYERS.) 22 Février 1995  voir revendications 1,25-28; exemples 1-8,12-17 -----	1-4, 8-12, 18-23

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie construisant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

**2 Juillet 1996**

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

**15.07.96**

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

**Francois, J**



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux mesures de familles de brevets

Demande internationale No  
PCT/TR 96/00441

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-9418164	18-08-94	AU-B-	6031394	29-08-94
		CA-A-	2154071	18-08-94
		CZ-A-	9501921	13-12-95
		EP-A-	0681568	15-11-95
		FI-A-	953645	27-09-95
		NO-A-	953011	21-09-95
		PL-A-	310075	27-11-95
		ZA-A-	9400128	19-08-94
-----				
EP-A-0639577	22-02-95	AU-B-	660570	29-06-95
		AU-B-	5260993	07-07-94
		AU-B-	7026794	02-03-95
		CA-A-	2111527	25-06-94
		CA-A-	2129288	18-02-95
		CN-A-	1093369	12-10-94
		CN-A-	1111637	15-11-95
		CZ-A-	9401947	16-08-95
		CZ-A-	9302855	15-12-94
		EP-A-	0604910	06-07-94
		FI-A-	935821	25-06-94
		FI-A-	943749	18-02-95
		HU-A-	65547	28-06-94
		HU-A-	67742	28-04-95
		JP-A-	7149779	13-06-95
		JP-A-	7002885	06-01-95
		NO-A-	934614	27-06-94
		NO-A-	943002	20-02-95
		NZ-A-	250550	24-02-95
		PL-A-	301610	27-06-94
		PL-A-	304649	20-02-95
		ZA-A-	9406180	16-02-95
-----				